

Aus der Klinik für Diagnostische Radiologie
Direktor: Prof. Dr. M. Heller
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

IN VIVO EVALUIERUNG EINES QUANTITATIVEN ULTRASCHALLSCANNERS AM PROXIMALEN OS FEMORIS

Inauguraldissertation zur Erlangung
der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

ALEXANDER BREMER

aus Nienburg / Weser

Kiel 2010

1. Berichterstatter: Prof. Dr. C.-C. Glüer
2. Berichterstatter: Prof. Dr. A. Seekamp
Tag der mündlichen Prüfung: 13.01.2010
Zum Druck genehmigt, Kiel, den 13.01.2010
gez. Prof. Dr. E. Henze

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Einleitung	5
1.1 Osteoporose.....	6
1.1.1 Epidemiologie.....	7
1.1.2 Formen der Osteoporose.....	8
1.1.3 Pathophysiologie.....	10
1.1.4 Pathomorphologie.....	11
1.1.5 Diagnostik.....	13
1.2 Zielsetzung dieser Studie.....	16
2 Probandinnen und Methoden.....	18
2.1 Probandinnen.....	18
2.1.1 Phase I: Messung einer Gruppe von 20 Probandinnen in Kiel.....	18
2.1.2 Phase II: Messung einer Gruppe von 53 Probandinnen in Odense.....	18
2.2 Geräte und Messungen.....	19
2.2.1 Zwei-Energie-Röntgen-Absorptiometrie (DXA).....	20
2.2.1.a Physikalische Grundlagen der Absorptiometrie.....	20
2.2.1.b Gerätespezifische Daten Hologic QDR 4500 A/ Discovery.....	21
2.2.1.c Messdurchführung Hologic QDR 4500A/ Discovery.....	23
2.2.1.d Zur Anwendung kommende DXA-Variablen.....	24
2.2.2 Quantitativer Ultraschall am Kalkaneus.....	26
2.2.2.a Physikalische Grundlagen: Quantitativer Ultraschall (QUS).....	26
2.2.2.b Gerätespezifische Daten des Achilles InSightTM.....	30
2.2.2.c Messdurchführung mit dem Achilles InSight.....	31
2.2.2.d Zur Anwendung kommende InSightTM-Variablen.....	32
2.2.3 Quantitativer Ultraschall am Femur.....	32
2.2.3.a Gerätespezifische Daten und Aufbau des FemUS.....	33
2.2.3.b Messdurchführung FemUS.....	35
2.2.3.c Auswertung der Transmissionssignale des FemUS.....	39
2.2.3.d Zur Anwendung kommende FemUS-Variablen.....	44
2.3 Eigener Beitrag zum FemUS-Projekt.....	46
2.4 Statistische Methoden.....	47
3 Ergebnisse.....	49
3.1 Deskriptive Statistik.....	49
3.2 Inferentielle Statistik.....	51

3.2.1 Zusammenhänge zwischen FemUS-Variablen und Knochendichte.....	52
3.2.2 Frakturdiskriminierung.....	64
4 Diskussion.....	74
4.1 Klinischer Stand des QUS.....	74
4.2 Zusammenhänge zwischen FemUS-Variablen und Knochendichte	75
4.3 Frakturdiskriminierung.....	84
4.4 Praktische Erfahrungen und Probleme im Umgang mit FemUS.....	91
4.4.1 Probleme bezüglich der individuellen anatomischen Verhältnisse und der Geräteabmessungen.....	91
4.4.2 Einschränkungen bezüglich des Komforts.....	94
5 Zusammenfassung.....	95
6 Literaturverzeichnis.....	96
Danksagung.....	102
Lebenslauf.....	103

Abkürzungsverzeichnis

Adj.	Adjustiert
AUC	Area Under the Curve
BMC	Bone Mineral Content
BMD	Bone Mineral Density
BUA	Broadband Ultrasound Attenuation
BUB	Broadband Ultrasound Backscatter
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
cm	Zentimeter
°C	Grad Celsius
CRP	C-reaktives Protein
dB	Dezibel
DVO	Dachverband Osteologie e.V.
DXA	Dual Energy X-Ray
Et al.	Et alii/ et aliae (lateinisch) = und andere
e.V.	Eingetragener Verein
FemUS	Femur Ultrasound Scanner
g	Gramm
GW	Guided Wave
keV	Kiloelektronenvolt
KonfInt	Konfidenzintervall
kg	Kilogramm
l	Liter
LWK	Lendenwirbelkörper
MHz	Megahertz
m	Meter
mm	Millimeter
OPUS	Osteoporose und Ultraschall
QUS	Quantitativer Ultraschall
RMSE	Root Mean Square Error
ROC	Receiver Operating Characteristic
s	Sekunde
s.a.	Siehe auch
SD	Standard Deviation
sOR	Standardisierte Odds Ratio
SOS	Speed of Sound

ST

SW

TSH

vgl.

WHO

z.B.

Soft Tissue

Slow Wave

Thyroideastimulierendes Hormon

Vergleiche

World Health Organization

Zum Beispiel

1 Einleitung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den Möglichkeiten der Frakturrisikoabschätzung im Rahmen der Osteoporose und versucht, diesbezüglich das Potenzial quantitativen Ultraschalls am proximalen Os femoris zu beurteilen.

Da effektive Behandlungsstrategien zur Reduktion der Frakturgefahr existieren, sollten Hochrisikopatienten auf möglichst einfache Art und Weise mit hoher Sensitivität und Spezifität identifiziert werden, um effizient behandelt werden zu können. Die Indikation zur medikamentösen Behandlung ist gegeben, wenn ein 10-Jahresfrakturrisiko für Wirbelkörper- oder Femurfrakturen von 30 % besteht (Leitlinie des Dachverbandes für Osteologie [DVO] 2006).

Das allgemeine Risiko, eine osteoporosebedingte Fraktur zu erleiden ist sowohl mit Messung der Knochendichte an zentralen Skelettregionen wie der lumbalen Wirbelsäule oder dem proximalen Femur, als auch quantitativem Ultraschall am Kalkaneus möglich (Bauer DC et al. 1997; Hans D et al. 1996; Glüer CC et al. 2004). Das Risiko, eine proximale Femurfraktur zu erleiden lässt sich jedoch mit der Messung der Knochendichte direkt am Femur am besten abschätzen (Johnell O et al. 2005). Dies impliziert, dass eine quantitative Ultraschallmessung am proximalen Femur die Frakturvorhersagekraft gegenüber den Messungen am Kalkaneus noch verbessern könnte. Aus dieser Überlegung ist das FemUS-Projekt entstanden, an dem drei europäische Zentren beteiligt sind. Beim FemUS handelt es sich um einen Ultraschallscanner für das proximale Femur (FemUS = Femur Ultraschall Scanner). Dieses Gerät vereint die Vorteile der strahlenfreien quantitativen Ultraschallmessung mit der Möglichkeit, an einer zentralen und besonders frakturgefährdeten Skelettregion zu messen. Die beteiligten Zentren sind die Université Pierre et Marie Curie, Paris, das Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel sowie Sulzer Innotech, Winterthur. Das Projekt wurde im Rahmen des „5th Framework Programme, Quality of Life and Management of Living Resources“ unter der Vertragsnummer QLK6-CT-2002-02710 unterstützt. Des Weiteren erhielt das FemUS-Projekt Unterstützung durch Interreg III A, grenzüberschreitende Zusammenarbeit: „Harmonisierung und Verbesserung diagnostischer und therapeutischer Strategien bei Osteoporose“ sowie die Deutsche Forschungsgemeinschaft mit dem Projekt: „Multimodal ultrasound-based assessment of cortical bone strength“, Aktenzeichen GL 298/2-1 und GL 298/2-2.

In dieser Arbeit werden die ersten klinischen Einsätze mit FemUS erläutert und die Messergebnisse mit denen etablierter Verfahren verglichen. Auf die genauen Ziele dieser Arbeit wird im Kapitel 1.2 „Zielsetzung dieser Studie“ eingegangen. Zum besseren Verständnis soll zunächst in Kapitel 1.1 der Begriff Osteoporose beschrieben werden. Eine genaue Erläuterung des quantitativen Ultraschalls findet sich im Kapitel 2.2.

1.1 Osteoporose

Laut der internationalen Konsensuskonferenz in Hong Kong aus dem Jahr 1993 handelt es sich bei der Osteoporose um eine systemische Skeletterkrankung, die zu einer verminderten Knochenfestigkeit und damit erhöhten Frakturgefahr führt (Internationale Konsensuskonferenz Hong Kong 1993).

Entsprechend der Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) liegt eine Osteoporose vor, wenn der Knochenmineralgehalt (BMD - engl. bone mineral density), gemessen mit der Dual X-Ray Absorptiometry (DXA) am proximalen Femur oder der lumbalen Wirbelsäule, mindestens -2,5 Standardabweichungen (SD - engl. standard deviation) vom Mittelwert einer 30-jährigen Frau abweicht (WHO study group 1994). Hervorzuheben ist, dass sich diese Definition nur auf Frauen bezieht und lediglich den Knochenmineralgehalt zur Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung heranzieht. Um das individuelle Frakturrisiko vorherzusagen ist die BMD allein nicht optimal geeignet. Es gibt viele Patienten mit einem hohen Frakturrisiko trotz eines nicht nennenswert erniedrigten Knochenmineralgehaltes. So liegen Sensitivität und Spezifität bei Personen mit einer BMD von -1 SD unter dem Mittel junger Erwachsener bei nur 60 % (Njeh CF et al. 1999). Knochenmineralgehaltmessungen können nicht die Knochenmikroarchitektur erfassen, die sich neben der Dichte auch auf die Knochenfestigkeit auswirkt (Bauer JS et al. 2006). Auch makroskopische Unterschiede der Knochenarchitektur wirken sich auf das Frakturrisiko aus: So konnte in mehreren retrospektiven Studien gezeigt werden, dass die Länge der Femurhalsachse vom Caput femoris bis lateral am Trochanter major gemessen bei Menschen, die eine proximale Femurfraktur erlitten, länger ist als bei Gesunden (Bergot C et al. 2002; Gnudi S et al. 2002). Unabhängig von der Knochendichte steigt das Frakturrisiko mit dem Lebensalter. Kanis JA et al. haben 2004 gezeigt, dass sich das Risiko für osteoporosetypische Frakturen wie Radius-, Humerus-, Wirbelkörper- und proximale Femurfrakturen mit jeder Lebensdekade verdoppelt (Kanis JA et al. 2004). Die Rotterdam-Studie mit 3001 Teilnehmerinnen und Teilnehmern hat

ergeben, dass neben hohem Lebensalter auch Zigarettenrauchen und eine frühe Menopause bei Frauen zum Anstieg des Risikos für Wirbelkörperfrakturen führt (Van der Klift M et al. 2004). Eine eindeutige Erklärung für den altersassoziierten Frakturrisikoanstieg gibt es derzeit nicht. Denkbar ist, dass das Altern des Knochens mit einer Verschlechterung der Knochenqualität im Sinne der Knochenarchitektur einhergeht und das Sturzrisiko erhöht (Leitlinie DVO 2006, S. 102).

Unter diesen Aspekten erscheint die Definition von der „National Institute of Health Consensus Conference“ für die Osteoporose aus dem Jahr 2001 sinnvoll, in der die Osteoporose als systemische Skeletterkrankung bezeichnet wird, die mit einer verminderten Knochenfestigkeit einhergeht, wobei die Knochenfestigkeit sowohl durch die Knochendichte, *als auch die Knochenqualität bedingt ist* (NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis, 2001). Mit der Verwendung der Begriffe verminderte Knochenfestigkeit der Hong Kong Konsensuskonferenz sowie die Benutzung des Begriffes Knochenqualität der NIH wird in die Definitionen eingeschlossen, dass auch strukturelle Parameter wie die Mikroarchitektur des trabekulären Knochens (Bauer JS et al. 2006) und die Mikrostruktur des kortikalen Knochens (Hoc T et al. 2006) zu den mechanischen Eigenschaften des Knochens beitragen. Aus diesen Gründen beziehe ich mich im Folgenden bei Verwendung des Begriffes Osteoporose auf die aktuellere Definition des NIH aus dem Jahr 2001 und nehme Abstand von Definition der WHO aus dem Jahre 1994.

1.1.1 Epidemiologie

Da es sich bei der Osteoporose um die häufigste Knochenerkrankung des höheren Lebensalters handelt und das Durchschnittsalter der Bevölkerung in den Industrienationen stetig zunimmt, gewinnt die Erkrankung zunehmend an Bedeutung. Von der Weltgesundheitsorganisation wird die Osteoporose schon heute zu den zehn weltweit wichtigsten Erkrankungen gezählt.

Unter Anwendung der WHO-Definition auf Grundlage der Osteodensiometrie haben 7 % aller 55-Jährigen und 19 % aller 80-Jährigen Frauen eine Osteoporose (Glüer CC et al. 2004). 30 % der weißen Bevölkerung haben bis zum 75. Lebensjahr Frakturen erlitten, die auf eine Osteoporose zurückzuführen sind (Niethard FU et al. 2003). In den USA treten jährlich etwa 250000 Oberschenkelhalsbrüche auf. 12 - 20 % dieser Patienten und Patientinnen versterben an den Folgen der Fraktur- überwiegend innerhalb des ersten halben Jahres nach der Fraktur

(Cummings SR et al. 1990). Darüber hinaus sind in den USA im Jahr 1995 13,8 Billionen US-Dollar Kosten als Folge osteoporotischer Frakturen entstanden. In England und Wales wurden 1990 742 Millionen britische Pfund für die Versorgung osteoporosebedingter Frakturen aufgebracht (Njeh CF et al. 1999).

Auf Grund der hohen Mortalität im Zusammenhang mit osteoporosebedingten Frakturen, der mit den Folgen der Erkrankung verbundenen Kosten, dem hohen Leidensdruck Betroffener und der Tatsache, dass effektive Behandlungsstrategien existieren, ist eine Früherkennung besonders frakturgefährdeter Personen wünschenswert.

1.1.2 Formen der Osteoporose

Die Osteoporose kann vielfältig eingeteilt werden. Gängig sind Einteilungen nach dem Befallmuster des Skelettes, Alter und Geschlecht, Ätiologie sowie dem Schweregrad.

Einteilung nach dem Befallmuster

Nach dem Befallmuster werden **lokalisierte** von **generalisierten Osteoporosen** unterschieden.

Generalisierte Osteoporosen stellen die klassische Form dar, bei der systemisch das Skelettsystem betroffen ist. Obwohl der Begriff *generalisiert* benutzt wird, ist in der Regel nicht das ganze Skelett gleichermaßen betroffen. Allerdings handelt es sich um ein symmetrisches Befallsmuster, das überwiegend das Achsenskelett, bei der senilen Form auch die Röhrenknochen betrifft (Bartl R 2004).

Die häufigste *lokalisierte* Osteoporose ist die Inaktivitätsosteoporose einer Extremität: Wird eine Extremität immobilisiert, kommt es zu einer Negativbilanz des Knochenumbaus mit der Folge eines Knochenverlustes. Dieser ist mit einer Hyperphosphaturie und Hyperkalziurie verbunden. Allerdings ist diese Form der Osteoporose durch Mobilisation überwiegend reversibel.

Eine weitere lokalisierte Form ist die gelenknahe Osteoporose bei rheumatoider Arthritis (Herold G 2006). Auch osteolytische Syndrome, z.B. tumoröser oder infektiöser Genese, gehören zu den lokalisierten Osteoporosen (Bartl R 2004).

Einteilung nach Alter und Geschlecht

Nach Alter und Geschlecht wird die Osteoporose in die **postmenopausale Osteoporose (Typ I)** und die **senile Osteoporose (Typ II)** unterteilt. Auch idiopathische juvenile Osteoporosen und idiopathische Osteoporosen junger Erwachsener kommen vor, sind aber viel seltener als die zwei erstgenannten Formen.

Die postmenopausale Form der Osteoporose betrifft per definitionem Frauen, die nach der Menopause an einer Osteoporose erkranken. Die Entstehung dieser Form der Osteoporose wird auf das postmenopausale Defizit an Sexualhormonen zurückgeführt (Minne HW et al. 1998). Demgegenüber wird eine Osteoporose auf Grund Sexualhormonmangels beim Mann - wie z.B. durch Hypogonadismus - zu den sekundären Osteoporoseformen gezählt.

Der Übergang von der postmenopausalen Osteoporose in die senile Form ist fließend und in der Praxis unbedeutend. Im Alter liegt ein gesteigerter Knochenabbau mit Übergewicht der Osteoklastentätigkeit vor (Bartl R 2004).

Einteilung nach der Ätiologie

Ätiologisch werden primäre von sekundären Osteoporosen unterschieden.

Primäre Osteoporosen machen 95 % aller Osteoporosen aus. Zu ihnen zählen die postmenopausale Osteoporose (Typ I-Osteoporose), die senile Osteoporose (Typ II-Osteoporose) sowie die seltene idiopathische Osteoporose junger Menschen.

Sekundäre Osteoporosen machen nur 5 % aller Osteoporosen aus. Zu den Ursachen zählen:

- Endokrine Ursachen wie Hyperkortisolismus, Hypogonadismus, Hyperthyreose,
- Malabsorptionssyndrome die zu verminderter Kalzium- und Vitamin D-Zufuhr führen,
- Immobilisation und
- medikamentöse Ursachen wie die Langzeittherapie mit Kortikosteroiden oder Heparin (Herold G 2006).

Einteilung nach dem Schweregrad

Die WHO hat eine Einteilung der Osteoporose nach Schweregraden vorgenommen, die sich lediglich auf die Knochenmineraldichte bezieht. Eine negative Abweichung von maximal 1 SD von der Peak Bone Mass (maximale Knochendichte, die ca. zwischen dem 25. bis 30.

Lebensjahr erreicht wird) entspricht demnach normalen Verhältnissen, -1 bis -2,5 ist eine Osteopenie und eine negative Abweichung über 2,5 SD wird als Osteoporose definiert.

Das Frakturrisiko kann mit Hilfe dieser Einteilung und dem Lebensalter der Patienten abgeschätzt werden. Bei 70jährigen Frauen mit einer Knochendichte von -2,5 SD wird z.B. ein 10-Jahres-Frakturrisiko von 31,2 % erwartet (DVO-Leitlinien 2006, S. 126-129).

1.1.3 Pathophysiologie

Knochen ist ein dynamisches Gewebe, das ständigen Umbauvorgängen unterliegt. Bis zum 25. bis 30. Lebensjahr ist die Knochenumbau Bilanz positiv, bis die Peak Bone Mass erreicht ist. Ab diesem Zeitpunkt wird die Bilanz negativ - unabhängig vom Geschlecht verlieren wir jährlich etwa 1 % der Knochenmasse. Bei der Frau nach der Menopause ist der Knochenabbau auf bis zu 4 % pro Jahr erhöht (Bartl R 2004). *Je höher die erreichte Peak Bone Mass, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, auch im Alter eine recht hohe Knochenmasse zu haben.*

Die Knochenumbauvorgänge lassen sich in vier Basis-Prozesse untergliedern: Bone Modelling, Bone Remodelling, Perforation und Mikrokallusformationen (Grote HJ et al. 1998). Dazu sind spezialisierte Zellsysteme zuständig, die im Kapitel 1.1.4 Pathomorphologie genauer erläutert werden. Schon an dieser Stelle sollen die Osteoblasten, die für die Knochenbildung zuständig sind und die Osteoklasten, die der Knochenresorption dienen kurz erwähnt werden.

Das **Modelling** bezeichnet den Prozess des Knochenaufbaus durch Osteoblasten, der zu einer Formveränderung führt. Hierbei handelt es sich im Gegensatz zum Remodelling nicht um einen zyklischen, sondern einen kontinuierlichen Prozess. Die größte Bedeutung hat das Modelling also bis zum Abschluss der Skelettreife. Aber auch am Skelett Erwachsener gibt es noch Modellingprozesse, z.B. die Umfangsvermehrung der langen Röhrenknochen und der Wirbelkörper durch periostalen Knochenanbau.

Das **Remodelling** bezeichnet den ständig ablaufenden Knochenumbauprozess (bone turnover) des Skelettes. Es dient der Erneuerung alter Knochensubstanz und damit Vorbeugung vor Materialalterung, der Reparatur beschädigten Knochens, dem Umbau zwecks Adaptation an veränderte Lasten sowie der Aufrechterhaltung der Kalziumhomöostase (Grote HJ et al. 1998). Für diesen kontinuierlichen Prozess stehen 2-5 Millionen Baueinheiten (Basic

Multicellular Units, BMU's) aus Osteoblasten, Osteoklasten und Vorläuferzellen zur Verfügung (Bartl G 2004; Grote HJ et al. 1998). Der Prozess des Bone Remodelling kann aus drei Gründen zu einer negativen Knochenbilanz führen:

- High Turnover (erhöhte Osteoklastenaktivität bei normaler Osteoblastenaktivität),
- Low Turnover (normale Osteoklastenaktivität bei verminderter Osteoblastenaktivität),
- Knochenatrophie (verminderte Aktivität von Osteoblasten und Osteoklasten) (Bartl G 2004).

Als **Perforationen** werden Umbauvorgänge des trabekulären Netzwerkes der Spongiosa bezeichnet, bei denen in einem ersten Schritt aus plattenförmigen Trabekeln Stäbchen entstehen, in einem zweiten Schritt diese stabförmigen Trabekel durchtrennt werden. Durch diese Perforationen entstehen je zwei freie Enden. Da diese keine mechanische Funktion erfüllen, werden sie im weiteren Verlauf komplett resorbiert. Perforationen sind irreversibel, da den Osteoblasten zur Überbrückung und damit Wiederaufbau des Trabekels das Leitgewebe fehlt (Grote HJ et al. 1998). Entscheidend für die Instabilität des Knochengewebes ist der Schritt vom stabförmigen zum perforierten Trabekel wobei sich die BMD in diesem Schritt nur minimal verändert. Die DXA lässt keine Rückschlüsse auf den Status der Perforationen zu.

Zum physiologischen Heilungsprozess von Frakturen gehört die Bildung eines Kallus, der den Frakturspalt überbrückt. Dieser besteht primär aus Faserknochen und wird im Verlauf durch Remodelling in den stabileren Lamellenknochen umgebaut. Diese Vorgänge lassen sich auf die Spongiosa übertragen: Hier werden **Mikrokallusformationen** als Folge von Mikrofrakturen um die Trabekel beobachtet. Nicht immer hat es tatsächlich eine Mikrofraktur gegeben- auch lokale Belastungsspitzen reichen als Reiz aus, um die Mikrokallusformation auszulösen.

1.1.4 Pathomorphologie

Das wesentliche Baumerkmal gesunden Knochens ist die Leichtbauweise. Knochen gehört zu den härtesten Stützgeweben des Körpers bei geringem Gewicht. Dies wird durch die trajektorielle Bauweise erreicht, nach der die Knochensubstanz in Richtung der größten Zug- und Druckbelastungen aufgebaut wird. An wenig belasteten Stellen wird Substanz eingespart. Auf diese Weise kommt es bei Immobilisation zur o.g. Inaktivitätsosteoporose.

Knochengewebe besteht aus Knochenzellen und Interzellulärsubstanz

Die Interzellulärsubstanz des Knochens setzt sich aus organischen und anorganischen Bestandteilen zusammen. 95 % der organischen Bestandteile ist Kollagen Typ I, der Rest sind amorphe Interzellulärsubstanzen wie Glykosaminoglykane, Osteonectin und Osteocalcin. Der wichtigste anorganische Bestandteil des Knochens ist Hydroxylapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), das in Form 40 x 30 x 3 nm großer Kristalle parallel zu den Kollagenfasern angeordnet in die Interzellulärsubstanz eingelagert ist. Hauptbestandteile des Hydroxylapatits sind Calcium und Phosphat. Bei mangelhafter Mineralisation des Knochens kommt es zur Knochenerweichung, der Osteomalazie (Schiebler TH et al. 1997). Die anorganischen Bestandteile verursachen die Druckfestigkeit des Knochens, die Zugfestigkeit wird primär durch die organischen Bestandteile bedingt (Njeh CF et al. 1999).

Zu den Knochenzellen zählen Osteoblasten, Osteoklasten, Osteozyten und Lining cells. Die **Osteoblasten** befinden sich ausschließlich auf den Knochenoberflächen, wo sie die organischen Komponenten der Knochenmatrix synthetisieren und sezernieren. Diese Substanz wird Osteoid genannt, bis es in einem zweiten Schritt mineralisiert wird und damit an Druckfestigkeit gewinnt. **Osteozyten** liegen in den Lakunen des mineralisierten Knochens und sind untereinander über Fortsätze in Form von Gap Junctions gekoppelt, die einen Austausch von Metaboliten und Signalstoffen untereinander ermöglichen. **Osteoklasten** sind vielkernige Zellen, die Knochensubstanz an seiner Oberfläche resorbieren. Dabei liegen die Osteoklasten in einer Resorptionslakune dem Knochengewebe eng an, was ihnen den enzymatischen Knochenabbau ermöglicht. Die **Lining Cells** sind Vorläuferzellen, die sich in Osteoblasten differenzieren können. Entsprechend spielen sie eine große Rolle für die Knochenreparatur (Junqueira LC et al. 2002).

Der Großteil des tragenden Skelettes besteht aus Lamellenknochen, der gegenüber dem Geflechtknochen eine größere Stabilität aufweist. Der Geflechtknochen kommt vor allem beim Embryo oder in Folge der ablaufenden Frakturheilung in Form eines Kallus vor.

Im makroskopischen Querschnitt eines Röhrenknochens fällt zuerst die Unterteilung in die außen liegende **Substantia compacta** (Kortikalis, Knochenrinde) von der **Substantia spongiosa**, dem Trabekelnetzwerk auf (Junqueira LC et al. 2002). Der Anteil der Substantia spongiosa am Gesamtskelett macht nur 20 % aus (Bartl R 2004). Der Stoffumsatz ist in der Spongiosa acht mal schneller als in der Kompakta, da durch den schwammartigen Aufbau der

Spongiosa die Oberfläche zehnfach größer ist (Njeh CF et al. 1999; Bartl R 2004). Daher kann das Trabekelwerk sehr viel schneller auf Änderungen der Belastung reagieren als die Kortikalis.

Wichtig für die Festigkeit eines Knochens ist beides: Kortikalis und Spongiosa, somit wirken sich Änderungen beider Bestandteile auf das Frakturrisiko aus.

Veränderungen an der Kortikalis

Die Menge des kortikalen Knochens ist im Skelett sehr unterschiedlich verteilt. Die Wirbelkörper beispielsweise sind nur von einer sehr dünnen Schicht Kortikalis umzogen (0,18 bis 0,6 mm). Die Diaphysen langer Röhrenknochen bestehen dagegen ausschließlich aus Kortikalis. Entsprechend unterschiedlich wirkt sich ein Kortikalisverlust, der im Alter stattfindet, aus. Dieser Verlust ist zum Einen durch eine zunehmende Porosität durch Zunahme des Durchmessers der Haversschen Kanäle, zum Anderen durch eine endostale Kortikalisverdünnung verursacht. Der endostalen Kortikalisresorption steht ein appositionelles Wachstum periostseitig gegenüber, in dessen Folge die äußere Abmessung der Röhrenknochen und Wirbelkörper im Alter zunimmt (Grote HJ et al. 1998; Mosekilde L et al. 1990). So gilt es als bewiesen, dass der Durchmesser des Femurhalses mit steigendem Alter zunimmt, die Kortikalisdicke jedoch sinkt (Mayhew PM et al. 2005; Partanen J et al. 2001). So konnten Bousson V et al. bei 163 Knochenproben des Femurs eine altersabhängige Zunahme der Porengröße der Kortikalis nachweisen, die vor allem endostal auftritt und damit eine Verdünnung der Kortikalis bewirkt (Bousson V et al. 2001). Damit nimmt nicht nur die Dicke sondern ebenso die kortikale Dichte ab, wie Russo CR et al. am Beispiel von Tibiae nachgewiesen haben (Russo CR 2003). Diese Abnahme der kortikalen Dichte ist vermutlich auf die Zunahme der Porengröße zurückzuführen (Wachter NJ et al. 2002).

Veränderungen an der Spongiosa

Die Änderungen der Spongiosa sind im Kapitel Pathophysiologie bereits beschrieben.

Trotz der geringeren Masse der Spongiosa gegenüber der Kortikalis manifestiert sich die Osteoporose auf Grund des höheren Turnovers zunächst an der Spongiosa.

1.1.5 Diagnostik

Zur Osteoporosediagnostik gehört eine Anamnese inklusive klinischem Befund und

Sturzanamnese, die Osteodensitometrie, das Basislabor, Röntgen der Wirbelsäule und ggf. eine andere Bildgebung. Quantitative Ultraschallmessungen werden derzeit nur in Ausnahmefällen - wenn z.B. kein DXA-Gerät zur Verfügung steht, empfohlen (Leitlinien DVO 2006).

Anamnese

Die Anamnese dient dazu, klinische Auswirkungen einer manifesten Osteoporose wie z.B. Schmerzen oder Funktionseinschränkungen zu erfassen. Weiter werden in der Anamnese Risikofaktoren abgeklärt. Zu diesen gehört ein hohes Lebensalter, Untergewicht, Nikotinkonsum, das Geschlecht (Frauen haben bei sonst gleicher Konstellation das doppelte Risiko für Frakturen im Vergleich zu Männern), Frakturen in der Vorgeschichte und eine positive Familienanamnese. Der DVO empfiehlt außerdem die Durchführung von Tests, die eine Einschätzung der Kraft und Koordination der Patienten zulassen.

Osteodensitometrie

Die Knochendichtemessung mittels DXA wird derzeit als aussagekräftiges Verfahren zur Osteoporosediagnostik genutzt. Dabei werden Messungen sowohl am proximalen Femur, als auch an der lumbalen Wirbelsäule empfohlen (Leitlinien DVO 2006). Die Empfehlung an zwei Skelettregionen zu messen basiert auf der strukturellen Heterogenität der Osteoporose: Es kommt durchaus vor, dass die T-Werte der zwei Messregionen voneinander abweichen. In dem Fall ist der niedrigere T-Wert für die Therapieempfehlung richtungsweisend. Da das Alter sowie das Geschlecht weitere unabhängige Risikofaktoren für osteoporotische Frakturen sind (siehe Kapitel 1.1 Osteoporose), wird vom DVO empfohlen, die Therapie sowohl von Alter, Geschlecht sowie dem T-Wert der Knochendichtemessung abhängig zu machen (siehe Tabelle 1). Die medikamentöse Therapie wird ab einem Frakturrisiko von 30 % in 10 Jahren eingeleitet.

<i>Lebensalter in Jahren</i>	<i>Lebensalter in Jahren</i>	<i>T-Wert</i>
Frau	Mann	
50-60	60-70	-4,0
60-65	70-75	-3,5
65-70	75-80	-3,0
70-75	80-85	-2,5
>75	>85	-2,0

Tabelle 1: T-Werte in Abhängigkeit von Lebensalter und Geschlecht, die im Mittel mit einem 30 %igen Frakturrisiko für Wirbelkörper- und proximale Femurfrakturen in 10 Jahren assoziiert sind (Quelle: Leitlinien DVO 2006).

Basislabor

Bei Patienten, bei denen eine erniedrigte BMD gemessen wurde, sollte eine Laboruntersuchung angeschlossen werden, um differentialdiagnostisch andere Osteopathien, vor allem die Osteomalazie, sowie eine sekundäre Osteoporose auszuschließen. Die zu messenden Laborwerte sind: Serum-Kalzium und Serum-Phosphat zum Ausschluss eines Hyperparathyreoidismus, alkalische Phosphatase und Gamma-GT zum Ausschluss der Osteomalazie, Serum-Kreatinin zum Ausschluss einer renalen Osteopathie, BSG und CRP zum Ausschluss entzündlicher Ursachen für Wirbelkörperdeformationen und eine Serum-Eiweißelektrophorese zur Differentialdiagnose des multiplen Myeloms und TSH, da es unabhängiger Risikofaktor für Frakturen ist (Leitlinie DVO 2006).

Röntgen der Wirbelsäule

Bei Rückenschmerzen oder Größenabnahme ist es sinnvoll, die Brust- und Lendenwirbelsäule in zwei Ebenen zu röntgen, um ggf. Sinterungsfrakturen zu erkennen.

Andere bildgebende Verfahren und Knochenbiopsie

Eine Bildgebung (z.B. CT, MRT, Szintigraphie) über die Röntgenuntersuchung hinaus hat nur bei weiterführenden differentialdiagnostischen Überlegungen ihren Platz.

Auch die Knochenbiopsie gehört nicht zur Basisdiagnostik, da es sich um ein invasives Verfahren handelt, das auf Grund der heterogenen Ausprägung der Osteoporose keine Gesamtaussage über den Skelettstatus zulässt (Leitlinien DVO 2006).

1.2 Zielsetzung dieser Studie

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Femur Ultrasound Scanner zu evaluieren und auf seine klinische Einsetzbarkeit hin zu untersuchen. Dazu gilt es, Folgendes zu klären:

- Ex vivo wurden an 38 Femura quantitative Ultraschallmessungen mit einer zentralen Frequenz von 0,5 MHz durchgeführt. Es bestanden hochsignifikante Korrelationen ($p < 0,0001$) zwischen der SOS und BMD ($R^2 = 0,81 - 0,93$) sowie BUA und BMD ($R^2 = 0,61 - 0,75$) (Barkmann R et al. 2007). Besteht dieser Zusammenhang auch bei in vivo Messungen und wie gut lässt sich die Knochendichte durch SOS bzw. BUA vorhersagen?
- In der vorliegenden Studie werden neben der SOS in der Femurspongiosa die SOS der sogenannten Guided Waves aus einer Kortikalisregion inferior des Trochanter minor verwendet. Diese Variable wird als SOS Kortikalis bezeichnet (genaue Beschreibung der Region im Kapitel 2.2.3.d). Ein Ziel der Studie ist es, die Faktoren die diese Variable beeinflussen herauszufinden und die Einsetzbarkeit bezüglich der Diskriminierung zwischen einer Gruppe Probandinnen, die eine proximale Femurfraktur erlitten und einer Kontrollgruppe zu prüfen.
- Bei DXA-Messungen wird der Einfluss der Weichgewebe wie Muskulatur und Fettgewebe ermittelt und berücksichtigt, so dass letztlich nur die Dichte des Knochens angegeben wird. Bei bisher existierenden QUS-Geräten wurden Körperregionen gemessen, die keinen großen Weichteilmantel besitzen (z.B. Kalkaneus, Fingerphalangen). Bei FemUS handelt es sich hingegen um das erste Gerät, das an einer Körperstelle Messungen erlaubt, die von einer Muskel- und Fettschicht umgeben ist, welche die Dicke des Knochens in aller Regel überschreitet. Dadurch besteht die Gefahr, dass die QUS-Ergebnisse von diesen Weichgeweben beeinflusst werden, zumal große interindividuelle Schwankungen bezüglich der Weichgewebsdicke bestehen. Gibt es eine Möglichkeit, diese Weichgewebebeeinflüsse zu berücksichtigen und somit QUS-Werte zu ermitteln, die sich - analog zur DXA - nur auf das Femur beziehen?
- Ist es möglich, postmenopausale Frauen mit und ohne prävalente proximale Femurfrakturen zu unterscheiden (im Folgenden als Frakturdiskriminierung bezeichnet)? Gelingt dies mit der Knochendichte am Femur, QUS-Messungen am Kalkaneus und QUS-Messungen am proximalen Femur? Mit welcher dieser Methoden ist die

Frakturdiskriminierung am besten möglich?

- Ist die Diskriminierung dieser zwei Probandinnengruppen besser mit QUS-Messungen im Bereich der Femurspongiosa oder der -kortikalis möglich?
- Verbessert sich die Frakturdiskriminierung, wenn sowohl die Knochendichte, als auch SOS und BUA berücksichtigt werden?

Da es sich um den ersten in vivo Einsatz mit quantitativem Ultraschall am proximalen Femur handelt, wird auch die klinische Einsetzbarkeit und Praktikabilität des Prototyps überprüft.

2 Probandinnen und Methoden

2.1 Probandinnen

Die vorliegende Studie gliedert sich in zwei Phasen:

- Phase I: Messung einer Gruppe von 20 Probandinnen (in Kiel)
- Phase II: Messung einer Gruppe von 53 Probandinnen (in Odense)

2.1.1 Phase I: Messung einer Gruppe von 20 Probandinnen in Kiel

Diese 20 Probandinnen wurden in zwei Gruppen aufgeteilt:

Die Kontrollgruppe enthielt zehn Probandinnen, bei denen in der Vorgeschichte keinerlei Frakturen bekannt waren. Diese Probandinnen waren zum Zeitpunkt der Untersuchung im Mittel 72 Jahre alt (± 10). Rekrutiert wurden die Probandinnen aus der multizentrischen populationsbasierten Studie Osteoporosis and Ultrasound (OPUS).

Die Frakturgruppe enthielt zehn Probandinnen, die in der Vorgeschichte proximale Femurfrakturen erlitten. In dieser Frakturgruppe handelt es sich bei allen zehn Probandinnen um intrakapsuläre Schenkelhalsfrakturen. Die Fraktur hatte im Zeitraum von 17 Monaten vor Messdurchführung stattgefunden und wurde in der Klinik für Unfallchirurgie der Universitätsklinik Kiel operativ versorgt. Die Frakturen waren bei drei Probandinnen links, bei sieben rechts lokalisiert. Das mittlere Alter dieser Probandinnen war 78 Jahre (± 6).

Alle 20 Probandinnen der Phase I gingen in die statistische Auswertung mit ein.

2.1.2 Phase II: Messung einer Gruppe von 53 Probandinnen in Odense

Bei diesen 53 Probandinnen wurde analog zu Phase II vorgegangen. Die Messungen fanden in Odense, Dänemark statt. Dazu wurde der FemUS in Kiel ab- und in Odense wieder aufgebaut.

Aus folgenden Gründen mussten Probandinnen der Phase II von der Auswertung ausgeschlossen werden:

- „High energy trauma“, d.h. beim zur Fraktur führenden Trauma handelte es sich um einen Sturz aus > 1 Meter Höhe (2 Probandinnen).
- Im Scangebiet befanden sich Luftblasen, die eine Datenauswertung unmöglich machten (2

Probandinnen).

- Fehlende FemUS-Daten durch einen Computerfehler (2 Probandinnen)
- Femur nicht komplett im Scanbereich (2 Probandinnen)
- Fehlend der DXA-Messung (1 Probandin)
- Messung auf Grund eines Engegefühls abgebrochen (1 Probandin)
- Fehlen der Achilles InSight- Messung (1 Probandin).

So blieben 42 Probandinnen für die statistische Auswertung:

Aus der **Kontrollgruppe** gingen 22 Probandinnen in die Bewertung ein. Sie hatten ein mittleres Alter von 62 Jahren (± 4).

Die **Frakturgruppe** bestand aus 20 Probandinnen mit einem mittleren Alter von 68 Jahren (± 7), die innerhalb der 17 Monate vor Messdurchführung eine proximale Femurfraktur erlitten hatten. Dabei handelte es sich bei sieben der Probandinnen um eine pertrochantäre, bei zwei um eine subtrochantäre Femurfraktur und bei elf um eine intrakapsuläre Schenkelhalsfraktur. Zwölf der Frakturen waren rechts und acht links lokalisiert.

2.2 Geräte und Messungen

An allen Probandinnen wurden Messungen mit folgenden Geräten durchgeführt:

- **DXA-Messung an der lumbalen Wirbelsäule und dem proximalen Femur,**
- **Achilles InSight™: QUS am Kalkaneus,**
- **FemUS: QUS am proximalen Femur.**

In Phase I wurde bei den Probandinnen der Kontrollgruppe der linke Oberschenkelhals bzw. Fuß, bei den Probandinnen der Frakturgruppe die kontralaterale Seite der proximalen Femurfraktur verwendet.

In Phase II wurde in der Kontrollgruppe die rechte Seite für DXA und Achilles InSight, die linke für FemUS, in der Frakturgruppe für alle Messungen die zur Fraktur kontralaterale Seite verwendet. Die Inkonsistenz in der Messseite (rechter/ linker Femur) war nicht beabsichtigt, sondern entstand durch einen Kommunikationsfehler.

2.2.1 Zwei-Energie-Röntgen-Absorptiometrie (DXA)

2.2.1.a Physikalische Grundlagen der Absorptiometrie

Bei der Zwei-Energie-Röntgenabsorptiometrie (engl. Dual energy X-ray absorptiometry = DXA) handelt es sich um das am weitesten verbreitete Verfahren in der Osteoporosediagnostik. Gemessen wird der Knochenmineralgehalt pro Fläche (g/cm^2). Sowohl die aktuellen Therapieempfehlungen des Dachverbandes für Osteologie bei Vorliegen erniedrigter Knochendichte, als auch die WHO-Definition der Osteoporose beruhen auf diesem Verfahren.

Das Grundprinzip ist eine Schwächung der Röntgenstrahlung bei Durchdringung des Körpergewebes. Zweispektrenverfahren wie die DXA nutzen die Tatsache aus, dass verschiedene Materialien die Röntgenstrahlen energieabhängig verschieden stark schwächen. Es werden also zwei Röntgenaufnahmen mit unterschiedlichen Energien im Bereich von 30-140 keV aufgenommen (Pevrhal S 2006). Die Absorption durch die Weichgewebe weist eine geringere Energieabhängigkeit auf, als die Absorption durch das Knochengewebe. Bei niedrigerenergetischer Strahlung absorbiert Knochengewebe deutlich mehr als Weichgewebe, im höheren Energiebereich gleichen sich diese Schwächungswerte an. Um Werte für die reine Knochensubstanz zu erhalten wird die Intensität der höherenergetischen Röntgenaufnahme mit einem geeigneten Faktor k multipliziert und von der Intensität der niederenergetischen Aufnahme subtrahiert, wobei k so gewählt wird, dass sich der Weichgewebsanteil im Differenzbild zu Null ergibt (Pevrhal S 2006).

Dieses Verfahren kann im Prinzip am gesamten Skelett angewendet werden. Zwei Messregionen bieten sich besonders an:

1. die lumbale Wirbelsäule,
2. das proximale Femur.

Da die Brustwirbelsäule von den Rippen überlagert wird, werden die Lendenwirbelkörper eins bis vier zur Knochendichtebestimmung herangezogen. Hier erhöht sich das relative Risiko für Wirbelkörperfrakturen um den Faktor 2,3 pro Abfall der Knochendichte der Lendenwirbelsäule um eine Standardabweichung (Marshall D et al. 1996). Bereits stattgefundene Wirbelfrakturen sowie Osteophyten, eine kalzifizierte Aorta abdominalis oder Fremdkörper wie Gürtelschnallen oder Knöpfe in Projektion des posterior-anterioren

Strahlenganges können falsch hohe Werte der Knochenmineraldichte verursachen.

Das proximale Femur ist die zweite wichtige und gängige Messregion der DXA. Es zeigt sich ein relatives Risiko um den Faktor 2,6 für eine Femurfraktur bei einer Abweichung von -1 Standardabweichungen der Knochendichte des Femurs. Die Knochendichte wird vom Femurhals, von der Intertrochanterregion, vom großen Trochanter, vom Wardschen Dreieck und vom ganzen proximalen Femur angegeben. Der Wert des ganzen proximalen Femur weist einen Präzisionsfehler von Wiederholungsmessungen von 1,5 - 2,3 % auf (Wilson KE et al. 2006). Die Präzision der Knochendichte der lumbalen Wirbelsäule ist mit ca. 1 % etwas besser, weshalb Verlaufsmessungen an der Lendenwirbelsäule durchgeführt werden. Geht man von einem Knochenmasseverlust von 1 % beim gesunden Menschen bzw. bis zu 4 % bei postmenopausalen Frauen aus, erscheinen Verlaufskontrollintervalle von unter einem Jahr nicht sinnvoll. Objektivierbar werden die Ergebnisse aus Verlaufsmessungen durch den „least significant change“: Dieser ergibt sich aus der Multiplikation der Präzision mit dem Faktor 2,8. Liegt die Änderung der Dichte im Verlauf über dem „least significant change“, ist sie mit 95 % Wahrscheinlichkeit signifikant (Lu Y et al. 1999).

2.2.1.b Gerätespezifische Daten Hologic QDR 4500 A/ Discovery

Für die Knochendichtemessungen wurde der Hologic QDR 4500 A sowie der Hologic Discovery benutzt. Um gerätespezifische Messfehler auszuschließen, wurde zwischen beiden DXA-Geräten eine Kreuzkalibrierung durchgeführt. Der grundsätzliche Aufbau beider Zweispektren-Röntgenabsorptiometer ist ähnlich. Eine Röntgenstrahlenquelle befindet sich an einem C-Arm unter dem Patienten von wo aus sie einen begrenzten fächerförmigen Röntgenstrahl generiert (Fan-Beam X-Ray Technik). Dieser wird zwischen 100 kV und 140 kV umgeschaltet. Das andere Ende des C-Arms befindet sich über dem Patienten und enthält den Halbleiterdetektor, der den Röntgenstrahl auffängt. Der C-Arm bewegt sich computergesteuert, so dass während des Scans der Röntgenstrahl von distal nach proximal über die gewählte Körperregion bewegt wird.

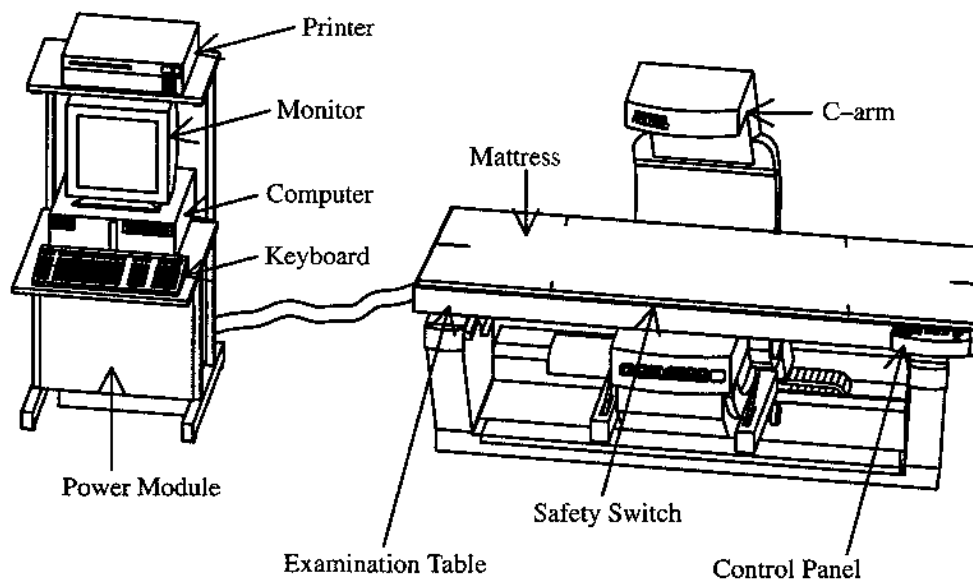


Abbildung 1: Skizze des Hologic QDR 4500 A

Aus den gewonnenen Daten errechnet der Computer den Knochenmineralgehalt (BMC) und die Knochenmineraldichte (BMD).

Neben der bei diesen Geräten verwendeten Fan Beam-Technik existieren eine Pencil Beam- und eine Cone Beam-Technik. Beim Fan Beam werden fächerförmige Röntgenstrahlen verwendet, die den Vorteil kürzerer Untersuchungszeiten und einer besseren Ortsauflösung bieten. Die derzeit noch seltenen Cone Beam Geräte haben eine zweidimensionale Detektorfläche, so dass der Detektor nicht über den Patienten bewegt werden muss. Daraus ergibt sich eine Untersuchungsdauer von nur 1-2 Sekunden (Pevrahl S 2006). Auf Grund begrenzter Validierungsdaten, höherer Kosten und geringer Verfügbarkeit werden die Cone Beam Verfahren zur Zeit erst selten verwendet.

Für die in vivo-Präzision bei den Hologicgeräten werden Variationskoeffizienten von 1,2 % für die lumbale Wirbelsäule und 1,3 % für das ganze proximale Femur angegeben (Wilson KE 2006).

2.2.1.c Messdurchführung Hologic QDR 4500A/ Discovery

Bei der Osteodensitometrie werden üblicherweise die folgenden zwei Messregionen verwendet:

- Die lumbale Wirbelsäule mit den Wirbelkörpern LWK1 bis LWK4,
- das proximale Femur.

Beide Messungen finden in Rückenlage des Patienten statt. Für die Messung der lumbalen Wirbelsäule wird mit Hilfe eines Würfels, der unter die Unterschenkel der Probandin gelegt wird das Knie- und Hüftgelenk 90° gebeugt und damit die Lendenwirbelsäule entlordosiert. Dann wird von einem Computer das DXA-Gerät gestartet und die lumbale Wirbelsäule aufgenommen. Auf einem Monitor können die knöchernen Strukturen erkannt werden und die Lendenwirbelkörper eins bis vier werden markiert. Im markierten Bereich wird dann die Knochendichte bestimmt.

Um das proximale Femur zu messen müssen beide Beine gestreckt liegen, das Bein der zu messenden Seite wird etwa $12 - 15^\circ$ innenrotiert, um den Antetorsionswinkel des Femurs auszugleichen und den Femurhals parallel zur Bildebene zu bringen. Dann wird das DXA-Gerät mit Hilfe eines Fadenkreuzes so positioniert, dass die Messregion - das proximale Femur - zentral vom Fadenkreuz erfasst wird. Nun wird wieder das DXA-Gerät gestartet und das proximale Femur gescannt. Dieses ist auf dem Monitor zu sehen und wieder werden die knöchernen Strukturen markiert und die Knochendichte für diese Regionen gemessen. Den Grad der Innenrotation kann man anhand des Trochanter minor abschätzen: Je weiter der Trochanter minor medial des Femurs zu erkennen ist, desto weniger wurde das Bein innenrotiert und der Antetorsionswinkel entsprechend nicht korrekt ausgeglichen. Bei Kontrakturen im Hüftgelenk ist eine korrekte Positionierung nicht immer möglich. Die Abbildung 2 zeigt ein korrekt positioniertes proximales Femur.

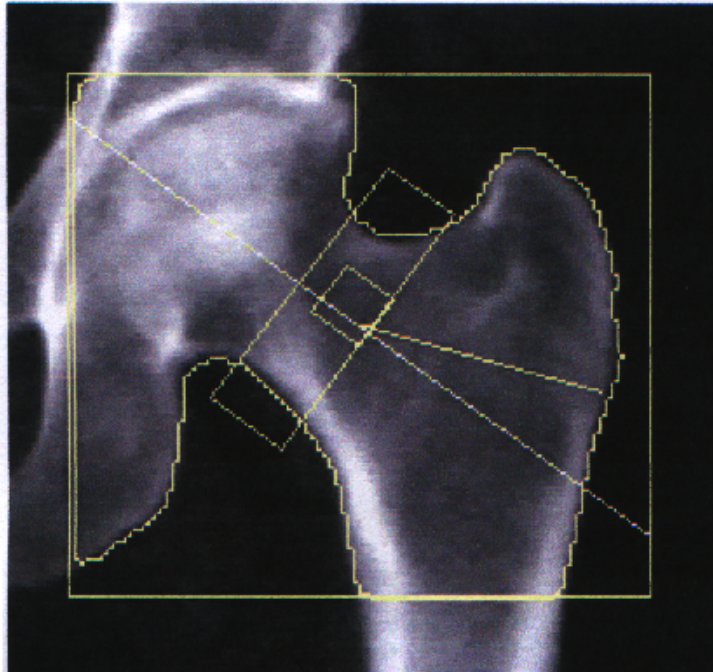


Abbildung 2: Darstellung eines proximalen Femurs bei der DXA-Messung

2.2.1.d Zur Anwendung kommende DXA-Variablen

Maschinell von der DXA-Software bestimmte Variablen, die in dieser Studie zur Anwendung kommen:

Hip Total BMD

Bei dieser Variable handelt es sich um die Knochendichte im Bereich der Femurmetaphyse. Hierzu gehören Caput und Collum femoris, Trochanter major et minor sowie der Teil des Femurschaftes kaudal des Trochanter minor.

Trochanter BMD

Es handelt sich bei der Trochanter BMD um die Knochendichte im gesamten Bereich des Trochanter major.

Intertrochanter BMD

Die Intertrochanter BMD gibt die Knochendichte zwischen Trochanter major et minor an.

Variablen, die mit Hilfe der DXA-Software manuell ausgewertet wurden (siehe Abbildung 3):

Regio Trochanter BMD

Die Regio Trochanter BMD ist die Knochendichte im Bereich des Trochanter major innerhalb einer Fläche von 14 x 14 mm. Die Fläche wurde an zwei Fixpunkten

(Übergang Kortikalis - endomedullärer Kanal im Schaftbereich sowie die am weitesten lateral befindliche Region des Trochanter major) in horizontaler und vertikaler Ebene ausgerichtet. Die Regio Trochanter BMD entspricht bezüglich der Region Of Interest der SOS Spongiosa und BUA Spongiosa (siehe FemUS-Variablen Kapitel 2.2.3.d).

Shaft BMD

Die Shaft BMD bezeichnet die Knochendichte unterhalb des Trochanter minor über die ganze Breite des Femurs auf einer Höhe von elf Bildpixeln (entsprechend der Höhe der Inferior Trochanter BMD) mit je nach Schaftdicke variabler Breite.

Inferior Trochanter BMD

Die Inferior Trochanter BMD beschreibt die Knochendichte im Bereich der Kortikalis unterhalb des Trochanter minor über eine Höhe von elf Bildpixeln und variabler Breite (je nach Kortikalisdicke).

Inferior Trochanter BMD***Max***

Bei dieser Variable handelt es sich um die Knochendichte innerhalb der Inferior Trochanter BMD an der Stelle der größten Dichte über eine Fläche von 3 x 5 Bildpixeln (entspricht 0,14 cm²). Dazu wurde diese Fläche innerhalb der medialen Femurkortikalis unterhalb des Trochanter minor von medial nach lateral Pixel für Pixel verschoben und die Stelle der größten Dichte als Inferior Trochanter BMD Max definiert.

Cortex Width

Bei dieser Variablen handelt es sich um die Dicke der Kortikalis unterhalb des Trochanter minor. Sie wurde mit Hilfe eines Lineals mit 0,5 mm-Skalierung auf den DXA-Ausdrucken bestimmt, was gegenüber einer Messung am PC-Bildschirm nicht von den Bildpixeln abhängig war.

Shaft Width

Bei dieser Variable handelt es sich um die Dicke des Femurschaftes unterhalb des Trochanter minor in der Horizontalebene. Gemessen wurde diese analog zur Inferior Trochanter Shaft Cortex Width. Der angegebene Zahlenwert bezieht sich auf die Maße im DXA-Ausdruck und gibt nicht

die Dicke in vivo wieder.

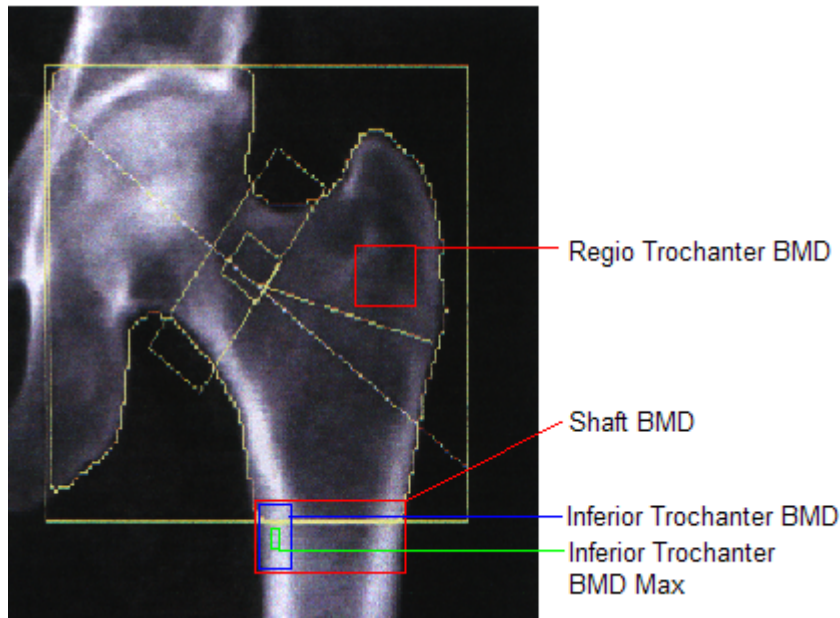


Abbildung 3: Manuell bestimmte Variablen der DXA-Messungen

2.2.2 Quantitativer Ultraschall am Kalkaneus

2.2.2.a Physikalische Grundlagen: Quantitativer Ultraschall (QUS)

Quantitative Ultraschallverfahren (QUS) haben einen begrenzten Stellenwert in der Erfassung des Knochenstatus. So werden sie vom Dachverband für Osteologie in Ausnahmefällen, wenn kein DXA-Gerät zur Verfügung steht, zur Risikoeinschätzung von Hochrisikopatienten empfohlen. Allerdings sind die T-Werte dieser Messverfahren nicht direkt auf die T-Werte der DXA-Messung übertragbar (Leitlinien DVO 2006).

Derzeit werden überwiegend die Parameter Schallgeschwindigkeit (engl. Speed Of Sound, SOS) und Breitbandultraschallabschwächung (engl. Broadband Ultrasound Attenuation, BUA) zur Beurteilung des Knochenstatus benutzt. Einige Hersteller errechnen aus diesen Transmissionsparametern eigene Indices wie z.B. den Stiffness-Index (siehe Achilles InSight Kapitel 2.2.2.b). Ein weiterer, sich aber noch in der Erforschung befindlicher vielversprechender Parameter ist die Breitbandultraschallrückstreuung (engl. Broadband Ultrasound Backscatter, BUB). Da die Ultraschallwellen bei Durchtritt durch den Knochen sehr vielfältige Veränderungen erfahren ist es denkbar, dass in Zukunft noch weitere

Ultraschallparameter zum Risikoassessment eingesetzt werden. Die Hauptmessorte sind periphere Skelettregionen wie der gewichtstragende Kalkaneus, der Radius, die Fingerphalangen und die Patella, nicht aber zentralen Skelettregionen (Glüer CC et al. 2000). Der Femur Ultrasound Scanner ist das erste und bislang einzige Gerät, mit dem Messungen am proximalen Femur möglich sind.

Es gibt zwei Methoden der Ankopplung der Schallwandler an den Körper: Bei einigen Geräten wird ein Wasserbad benutzt, in dem sich das zu messende Körperteil und die Ultraschallwandler befinden, bei anderen sind die Schallwandler beweglich und werden mit Hilfe eines Gels oder Alkohols an das zu messende Körperteil gekoppelt. Entscheidend bei beiden Verfahren ist, dass sich zwischen Schallsender und Empfänger keine Luft befindet. Bereits geringe Luftmengen im Strahlengang stellen eine Fehlerquelle dar.

Im Folgenden sollen die zur Zeit gängigen quantitativen Ultraschallparameter erklärt werden.

Speed of Sound (SOS)

Bei der Schallgeschwindigkeit handelt es sich um eine Materialeigenschaft mit der Einheit Meter pro Sekunde (m/s), die aus dem Verhältnis von Wandlerabstand und Schalllaufzeit errechnet wird. Sie hängt primär von der Dichte und Elastizität des Materials ab (Mohr A et al. 2004). Darüber hinaus wird die Schallgeschwindigkeit von der Temperatur des Gewebes beeinflusst. So steigt die SOS in den meisten Geweben mit steigender Temperatur an. In Wasser bei einer Temperatur von 20 °C bis 37 °C kommt es zu einem Anstieg der SOS um 3 m/s je Grad Celsius. Eine Ausnahme bietet das Fettgewebe, in dem die Schallgeschwindigkeit mit zunehmender Temperatur sinkt (Laugier P 1999). Gerade bei den Messungen an peripheren Skelettregionen wie der Ferse, muss der Temperatureinfluss berücksichtigt werden, da die Körpertemperatur hier - z.B. durch Kreislaufzentralisation oder periphere Durchblutungsstörungen - sehr variabel ist. Messungen der SOS mit unterschiedlichen QUS-Geräten sind nicht ohne Weiteres miteinander zu vergleichen, da die SOS nicht einheitlich definiert wird. Allein bei den Geräten für den Kalkaneus gibt es solche, die die SOS der gesamten Ferse (Kalkaneus und Weichgewebe, „Heel Velocity“) angeben, solche die die SOS im Kalkaneus abschätzen („Calcaneus Velocity“) und solche die Wasser als Koppelmedium benutzen und die Ausbreitungsgeschwindigkeit von Wasser, Weichgewebe und Kalkaneus messen. Die SOS ist in gesundem Knochengewebe größer als in osteoporotisch verändertem. Ein typischer SOS-Wert für Spongiosa beträgt 1520 m/s.

Broadband Ultrasound Attenuation (BUA)

Die Breitbandultraschallabschwächung ist der zweite wichtige Messparameter des QUS (Einheit: dB/MHz). Die Abschwächung der Signalenergie wird vor allem durch Absorption und Streuung beeinflusst, was bereits vermuten lässt, dass die BUA neben der Dichte vor allem von der Struktur des Knochens abhängig ist (Mohr A et al. 2004). Dabei ist der Verlust der Signalenergie über einen Bereich von 0,2 - 0,6 MHz auf einer logarithmischen Skala quasilinear frequenzabhängig (Langton CM et al. 1984). Die Steigung der - bei Auftragung der Ultraschallabschwächung (Einheit dB) gegen die Frequenz (Einheit Mhz) - entstehenden Gerade wird BUA genannt. Diese ist im gesunden Knochen größer als in osteoporotisch verändertem (Njeh CF et al. 1999). Typische BUA-Werte an Spongiosa liegen je nach Kalibrierung der Geräte zwischen 60 und 110 dB/MHz.

Broadband Ultrasound Backscatter (BUB)

Die Breitbandultraschallrückstreuung entsteht aus dem Anteil der Ultraschallwelle, die im Durchtritt durch die Spongiosa zurückgestreut wird. Zwar wird vermutet, dass die BUB vor allem Hinweise auf die Spongiosastruktur geben kann, hierüber wurde aber noch kein einheitlicher Konsens getroffen (Wear K 2003; Roux CRV et al. 2001). Die Breitbandultraschallrückstreuung findet bisher weder im Achilles InSight, noch im FemUS Anwendung und soll hier nur der Vollständigkeit halber erwähnt werden.

Messmethoden und Messorte

Man unterscheidet derzeit drei Hauptmessmethoden zur Beurteilung der Ultraschalleigenschaften des Knochens: Die Längstransmission der Kortikalis, Quertransmission der Spongiosa und Quertransmission der Kortikalis (Mohr A et al. 2004). Da in der vorliegenden Arbeit sowohl bei den Messungen am Kalkaneus, als auch den Messungen am proximalen Femur nur die Quertransmission angewendet wird, findet die Längstransmission keine weitere Erwähnung. Ihr genereller Vorteil ist, dass sie auch an Skelettregionen anwendbar ist, bei denen eine Seite des Knochens zugänglich ist.

Dagegen ist die Quertransmission nur an Skelettregionen durchführbar, die von zwei sich gegenüberliegenden Seiten zugänglich sind. Bei Quertransmission der Spongiosa wird ein überwiegend trabekulärer Knochen durchschallt. Die gängigste Skelettregion ist der

Kalkaneus, wobei sich Sender und Empfänger des Ultraschallsignals medial und lateral der Ferse gegenüberliegen. Dabei befindet sich der Fuß entweder in einem Wasserbad oder Sender und Empfänger liegen mit einem Gel oder Alkohol gekoppelt direkt der Haut der Ferse an. Es werden Ultraschallsignale mit Frequenzen zwischen 0,2 und 0,8 MHz verwendet. Die Quertransmission der Kortikalis funktioniert sehr ähnlich, nur handelt es sich bei dieser Skelettregion um überwiegend kortikalen Knochen. Gängig ist die Messung an proximalen Fingerphalangen, da diese gut zugänglich sind und nur einen kleinen Weichteilmantel aufweisen. Der kompakte Knochen hat etwa eine SOS von 3230 - 4040 m/s (22 °C), Fettgewebe und Knochenmark dagegen nur 1420 - 1485 m/s (37 °C) (Duck FA 1990; International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) 1998). Dies erklärt bereits die Tatsache, dass bei Quertransmission der Fingerphalangen oder eines anderen Röhrenknochens, der außen eine Schicht Kortikalis und intramedullär Knochenmark enthält, der Teil der Schallwelle, die sich außen überwiegend durch kompakten Knochen ausbreitet, schneller ist, als der Anteil der Schallwelle, die durch das Knochenmark verläuft. Der führende Wellenanteil wird Guided Wave (GW) genannt, der langsamere Anteil Slow Wave (SW). Die SOS der Guided Waves des proximalen Femurs wurde in dieser Studie erstmalig ausgewertet. Eine genaue Beschreibung der dazu verwendeten Regionen findet sich in Kapitel 2.2.3.d.

Beeinflussende Variablen der Guided Waves

Die Guided Wave ist der Anteil der Ultraschallwelle, der den Knochen am schnellsten durchläuft. Somit ist es der Teil des Transmissionssignales, der sich durch die Kortikalis ausbreitet (vgl. Abb. 4), in der sowohl die SOS als auch die BMD deutlich größer sind als in der Spongiosa. Neben den Materialeigenschaften wie der Elastizität spielt also auch die Dichte der Kompakta eine Rolle für die Guided Wave. Bei transversalen QUS Messungen an Fingerphalangen wurde *ex vivo* ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Schallgeschwindigkeit der Kortikalis und der Knochendichte, Knochenporosität und Fläche der Kortikalis gefunden (Sakata S et al. 2004). Auch bei *in vivo* Messungen an Fingerphalangen lagen signifikante Korrelationen zwischen der Schallgeschwindigkeit und der kortikalen Fläche vor (Barkmann R et al. 2000). In wiefern diese Zusammenhänge auch für Messungen am proximalen Femur gelten, soll im Kapitel Ergebnisse geklärt werden.



Abbildung 4: Simulation der Ausbreitung einer Ultraschallwelle im Röhrenknochen

2.2.2.b Gerätespezifische Daten des Achilles InSight™

Beim Achilles InSight™ der Firma Lunar handelt es sich um ein Ultraschall-Sonometer, welches die Transmissionsparameter SOS und BUA am Kalkaneus misst und daraus einen Steifigkeitsindex wie folgt errechnet:

$$\text{Steifigkeitsindex} = (0,67 * \text{BUA} + 0,28 * \text{SOS}) - 420.$$

Als Ergebnis des Steifigkeitsindex wird ein T-Score angegeben sowie ein Z-Score, der sich an einer altersentsprechenden Referenzgruppe orientiert. Für die in vivo Präzision wird vom Hersteller ein Variationskoeffizient von $< 2\%$ angegeben. Der Abstand der Ultraschallwandler beträgt 95 mm. Die Ferse wird mit Hilfe zweier Latexmembranen, die mit Wasser und einem Lösungsmittel gefüllt sind, von medial und lateral an die Schallwandler gekoppelt. Zwischen Fuß und den Membranen dient eine Alkohollösung der luftfreien Ankopplung.

Es wird eine für Transmissionsmessungen typische zentrale Frequenz von 500 KHz verwendet. Der Achilles InSight™ überträgt nach jeder Messung die Daten auf einen zugehörigen Computer, von dem aus die Ergebnisse abrufbar sind. Die im Achilles InSight verwendete Flüssigkeit hat eine konstante Temperatur von 33 °C.

2.2.2.c Messdurchführung mit dem Achilles InSight™

Vor jedem Messdurchgang wurde eine Qualitätssicherung durchgeführt. Dies ist eine Funktion des Achilles InSight (siehe Abbildung 5), die mit Hilfe eines Phantoms durchgeführt

wird. Dazu wird das Programm „Quality Assurance“ über das Touchscreen-Display aufgerufen. Dieses fordert den Untersucher dazu auf, auf ein Kunststoffphantom Alkohol (70 % Iso-Propanol) zu applizieren und es dann sofort im Gerät zwischen den beiden Latexmembranen zu positionieren. Daraufhin werden die Membranen mit Wasser und Lösungsmittel drainiert, sodass sie sich dem Phantom anschmiegen. Nun werden die Steifigkeitsindex-Werte für Wasser gemessen und von dem Programm mit den erwarteten Werten verglichen. Die Qualitätssicherung gilt als bestanden, wenn die gemessenen Werte im Toleranzbereich liegen.

Vor jeder Messung an einer Probandin wurden die Membranen, die Wadenaufgabe, der Fußpositionierer und der Zehenstift überprüft, um eine Beschädigung oder falsche Position auszuschließen. Die Probandinnen wurden gebeten, einen Fuß zu entkleiden. Bei den Probandinnen der Kontrollgruppe wurde immer die linke Seite, bei Probandinnen der Frakturgruppe die Seite, auf der noch keine Femurfraktur stattgefunden hat, gemessen. Da eine Femurfraktur trotz operativer Versorgung mit einer zeitweisen Immobilisation bzw. Teilbelastung einhergeht ist anzunehmen, dass sich auf der Seite des Implantats die Struktur des gewichtstragenden Kalkaneus verändert hat. Aus Gründen der Vergleichbarkeit mit der durchgeführten FemUS- und DXA-Messung, die auch auf der gesunden Seite durchgeführt wurden, erschien es sinnvoll, ebenso für die InSight-Messung den ipsilateralen Kalkaneus zu verwenden.

Der entkleidete Fuß der Probandin wurde mit 70-prozentigem Iso-Propanol gereinigt. Daraufhin wurde unter der Identifikationsnummer der Probandin eine Messung mit dem oben beschriebenen Phantom durchgeführt. Danach wurde Alkohol auf die Ferse der Probandin appliziert und die Ferse direkt zwischen den Membranen platziert, so dass sie dorsal Kontakt mit dem Fußpositionierer hatte. Die Wade berührte dabei die Wadenstütze. Der Zehenstift wurde gelöst und zwischen der ersten und zweiten Zehe der Probandin befestigt.



Abbildung 5: Achilles InSight

Nun wurden zwei Messungen des Fußes der Probandin durchgeführt, wobei nach der ersten Messung der Fuß neu mit Alkohol besprüht und positioniert wurde.

Nach den Messungen wurden jeweils die Daten auf den zugehörigen Computer übertragen und gespeichert.

2.2.2.d Zur Anwendung kommende InSight Variablen

<i>InSight SOS</i>	Schallgeschwindigkeit im Bereich des Kalkaneus.
<i>InSight BUA</i>	Breitbandultraschallabschwächung im Bereich des Kalkaneus.
<i>InSight Stiffness Index</i>	Steifigkeitsindex = $(0,67 * BUA + 0,28 * SOS) - 420$. Weitere Erklärungen siehe Kap. 2.2.2.b Gerätespezifische Daten InSight.

2.2.3 Quantitativer Ultraschall am Femur

Die physikalischen Grundlagen des QUS sind bereits ausführlich am Beispiel des Achilles InSight in Kapitel 2.2.2.a erklärt worden.

2.2.3.a Gerätespezifische Daten und Aufbau des FemUS

Beim Femur-Ultraschall-Scanner (FemUS) handelt es sich um ein Sonometer für das proximale Os femoris (siehe Abb. 6). Zwei Ultraschallwandler sind an einem C-Arm im Abstand von 500 mm befestigt und befinden sich in einem mit etwa 300 l demineralisierten Wasser gefüllten Becken. Dieses Becken ist U-förmig aufgebaut und besitzt eine Aussparung, in die eine Liege mit einem Probanden geschoben werden kann. Die Mechanik und die erforderlichen Motoren befinden sich oberhalb des Wasserbades. Der C-Arm ist in einer Ebene beweglich - eine ebenfalls möglich Rotation wurde für diese Studie noch nicht eingesetzt.

Die Aussparung des Beckens besitzt oben und unten eine Öffnung von 560 x 340 mm Größe, über die zwei elastische Membranen gespannt sind. Hinter den Membranen befinden sich kleinere Kammern, so dass zwei Zwischenkammern entstehen. In diese Zwischenkammern lässt sich Wasser aus dem großen Becken pumpen, wodurch sich die elastischen Membranen in Richtung der Probandin vorwölben. Die Liege enthält ebenfalls eine Aussparung, über die eine stabile Folie gespannt ist. Die Probandinnen liegen also mit der Hüfte auf dieser Folie. Wird die Liege mit der Probandin nun in die Aussparung des Beckens gefahren und Wasser in die Zwischenkammern gepumpt, schmiegt sich eine Membran von oben der Ventralseite sowie eine Membran von unten der Folie der Liege und damit der Dorsalseite der Probandin an. Alle Zwischenräume, also zwischen Probandin und oberer Membran, Probandin/ Folie der Liege sowie zwischen unterer Membran und Folie der Liege werden mit 70-prozentiger Alkohollösung zur luftfreien Ankopplung besprüht.

Das große Wasserbecken des FemUS ist temperiert, wodurch eine einheitliche Temperatur gewährleistet wird. Die Messungen für diese Arbeit wurden bei Temperaturen von 34 ± 1 °C durchgeführt. Die exakte Temperatur wurde gemessen und für Korrekturen der Messgrößen verwandt.

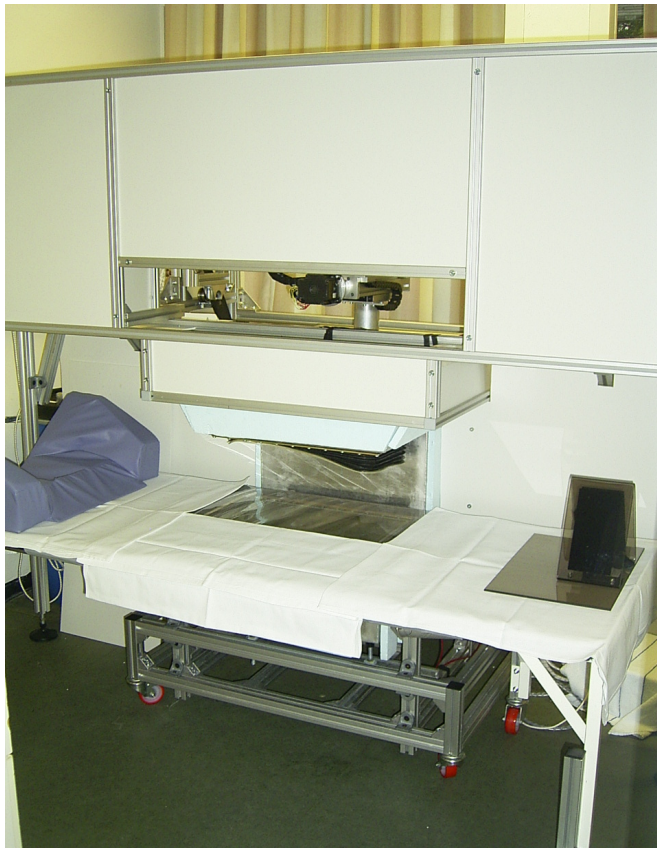


Abbildung 6: Foto des Femur Ultrasound Scanners

Die beiden Ultraschallwandler haben eine Mittelfrequenz von 600 kHz mit einer Bandbreite von 520 kHz. Das Scanfeld hat eine Größe von 120 mm x 200 mm. Dieses Scanfeld wird von den Ultraschallwandlern während eines normalen Transmissionsscans in 2 mm-Schritten abgefahren. Ein solcher Scan dauert etwa vier Minuten. Um eine schnelle Positionskontrolle des Probanden zu ermöglichen wurde eine Scout View-Funktion eingerichtet. Bei dem Scout View handelt es sich um ein schnelles Übersichtsbild aus Transmissionsdaten, bei dem die Schrittweite 8 mm beträgt. Dieser Scout View ermöglicht innerhalb einer Minute ein grobes Übersichtsbild über die Scanregion zu bekommen (siehe Abbildung 12).

Zu FemUS gehört eine Computerbedieneinheit. Über die spezielle FemUS-Software FUS wird die Position der Ultraschallwandler und die Einstellung der Messparameter gesteuert sowie das Ergebnis des Scout Views angezeigt. Die Ergebnisse werden automatisch auf der Computerbedieneinheit gespeichert und können dann in einem weiteren Schritt ausgewertet werden. Eine automatische Auswertung ist derzeit noch nicht möglich. Da FemUS an zwei

Standorten eingesetzt wurde, wurde eine Kalibrierung anhand von Weichgewebssignalen vorgenommen.

2.2.3.b Messdurchführung FemUS

Positionierung der Probandinnen

Die Probandinnen wurden gebeten, sich auf die schiebbare Liege zu legen, wobei der Unterkörper entkleidet war. Die Hüfte der Probandin lag der durchsichtigen Folie der Liege auf. Vor dem Hinlegen wurde Alkohol auf die Folie gesprüht, um eine optimale Ankopplung zwischen Probandin und Liege zu erreichen, also der Strecke Weichteil-Haut-Folie-Wasserbad der Gerätes.



Abbildung 7: Foto der Liege des Femur Ultrasound Scanners

FemUS scannte über eine Fläche von 120 mm x 200 mm. Die Probandin musste also so positioniert werden, dass sich die proximale Femurmetaphyse in dieser Fläche befand. Zur Orientierung dienten prominente palpable knöcherne Strukturen: Zuerst wurde die Spina iliaca anterior superior palpiert. Zwischen der Spina iliaca anterior superior und dem Mons pubis befindet sich das Leistenband. Als nächstes wurde der Trochanter major des Femurs aufgesucht. Durch Innen- und Aussenrotation des Fußes bewegt sich der Trochanter major

lateralseitig nach ventral und dorsal, so dass er sich sicher palpieren lässt. Dabei sollte die hüftabduzierende Muskulatur entspannt sein, da sonst der Trochanter major nur schwer von der harten Muskulatur zu unterscheiden ist. Sobald die Lokalisation der Spina iliaca anterior superior, des Mons pubis und des Trochanter major bekannt war, wurde eine gedachte Linie zwischen Spina iliaca anterior superior und Mons pubis gezogen (vgl. Abbildungen 8 und 9). Die Mitte dieser Linie liegt bei normalen anatomischen Verhältnissen über dem Femurkopf. Zieht man eine weitere Linie von der Mitte der ersten Linie zum Trochanter major, so zeigt diese den Verlauf des Oberschenkelhalses an (siehe Abb. 8). Wichtig ist dabei, nicht die Oberkante des Trochanters zu palpieren, sondern den am weitesten lateral liegenden Punkt.

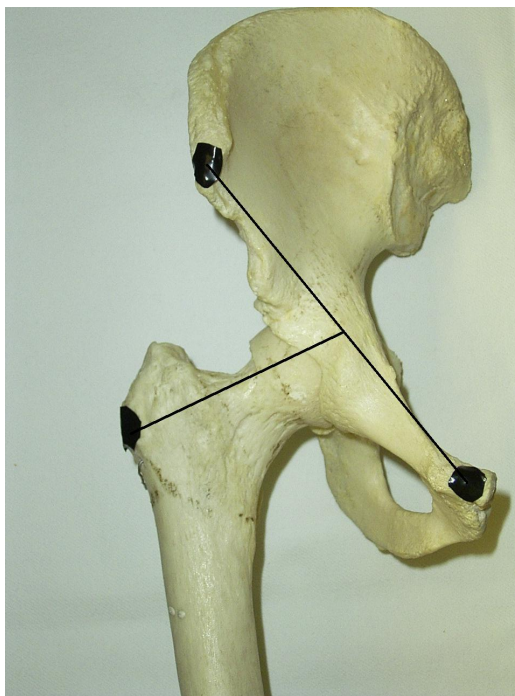


Abbildung 8: Orientierungspunkte am Skelett



Abbildung 9: Orientierungspunkte an Probandin (hier bekleidet)

Zur Orientierung auf der Liege wurde eine Schablone benutzt, die das Scanfeld über der Liege markierte. Innerhalb dieses Feldes wurde die Probandin so positioniert, dass die Spina iliaca anterior superior am Oberrand und der Trochanter major 1-2 cm vor dem Außenrand des abgescannten Bereichs lag (siehe Abb. 10).

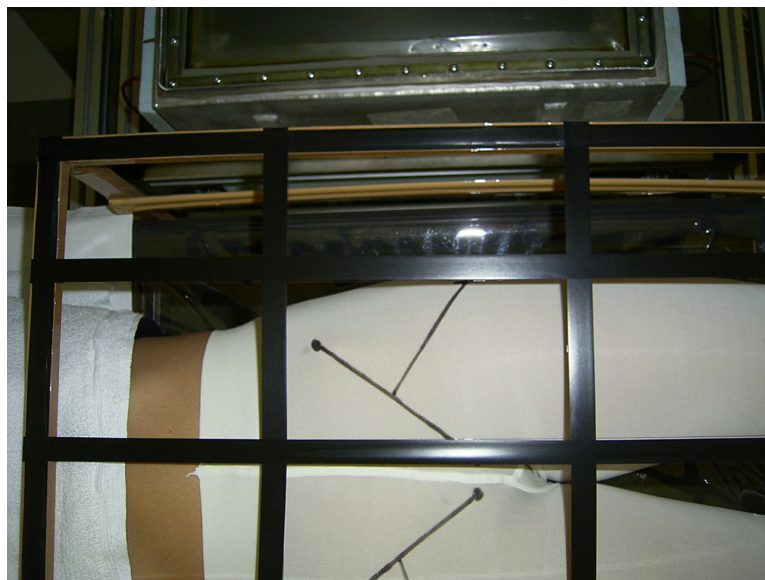


Abbildung 10: Probandin mit Schablone zum Positionieren

Nach der Positionierung auf der Liege wurde die Probandin unter die Aussparung von FemUS geschoben und die Liege justiert. Um eine bestmögliche Ankopplung zu erreichen wurden

Liege, Probandin und die obere Membran erneut mit 70 % Iso-Propanol besprüht.

Im nächsten Schritt wurde Wasser in die obere und untere Kammer gepumpt, wodurch sich die untere Membran von unten an die Liege anlegte. Die obere Membran legte sich sanft dem Oberschenkel und der Hüfte an. Um ein Austrocknen zu vermeiden, wurde während des Absenkens kontinuierlich Alkohol auf die Membran und den Oberschenkel gesprüht. Sobald die obere Membran weitestgehend dem Oberschenkel anlag, war die Probandin optimal zwischen den beiden Ultraschallwandlern eingekoppelt (siehe Abbildung 11).



Abbildung 11: Probandin im Femur Ultrasound Scanner

Messdurchführung

Zu Beginn der Messung wurde immer ein Scout View durchgeführt. Beim Scout View scannte FemUS etwa eine Minute lang den Oberschenkel der Probandin ab und der PC errechnete aus den Transmissionsdaten ein Übersichtsbild. Anhand dieses grob gerasterten Bildes ließ sich dann beurteilen, ob die Probandin tatsächlich optimal positioniert war (siehe Abbildung 12).

War dies der Fall, wurden drei Messdurchgänge (Scans) gemacht:

1. Transmissionsscan
2. Guided Wave Scan

3. Reflektionsscan

Ein Scandurchlauf dauerte vier Minuten, zuvor mussten jeweils einige Einstellungen an der Computerbedieneinheit des FemUS vorgenommen werden. So dauerte die reine Messdurchführung an der bereits positionierten Probandin etwa zwölf bis fünfzehn Minuten.

Nach Ende der Messungen wurde das Wasser aus den Zwischenkammern gepumpt, wodurch die Kopplungsmembranen zurück gezogen und die Ankopplungen aufgehoben wurden. Danach konnte die Liege dejustiert und mit der Probandin aus dem FemUS gezogen werden.

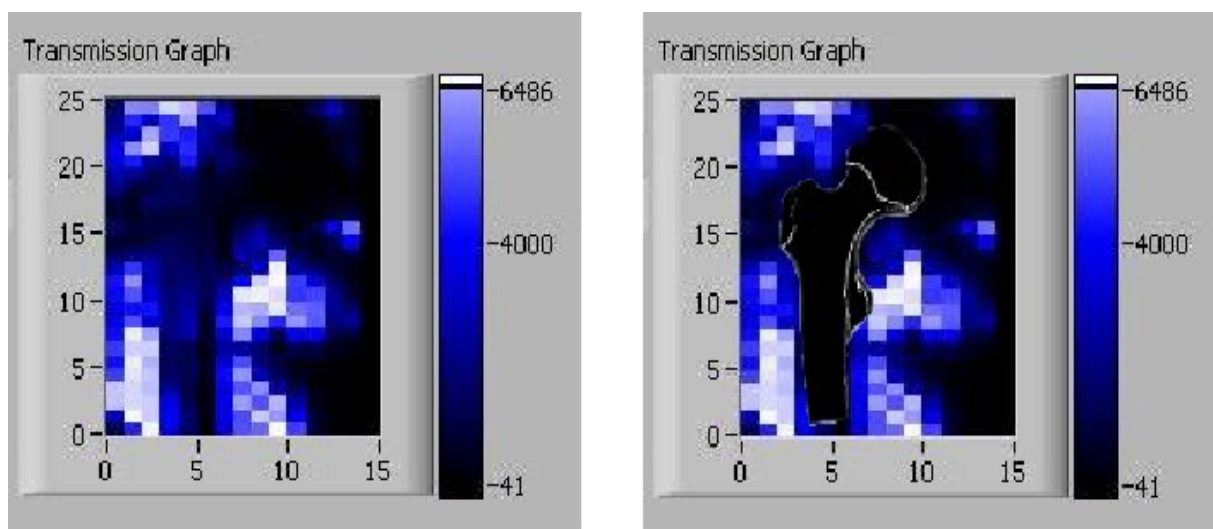


Abbildung 12: FemUS Scout Views (Transmissionsdaten): Links als Originalbild, rechts mit eingezeichnetem Femur zur erleichterten Orientierung

2.2.3.c Auswertung der Transmissionssignale des FemUS

Ein Ultraschallsignal, welches Knochen durchtritt, erfährt vielfältige Veränderungen. Diese charakterisieren die Eigenschaften des durchlaufenen Materials. Die Aufgabe bei der Auswertung ist es, möglichst isoliert jene Veränderungen zu quantifizieren, die im menschlichen Körper durch Knochengewebe, nicht jedoch Muskel- oder Fettgewebe, verursacht werden. Diese Auswertungen wurden im Rahmen einer separaten derzeit laufenden ingenieurwissenschaftlichen Dissertation durchgeführt.

Das Transmissionssignal kann in einem Diagramm dargestellt werden, in dem die X-Achse die Zeit, die Y-Achse die Amplitude charakterisiert.

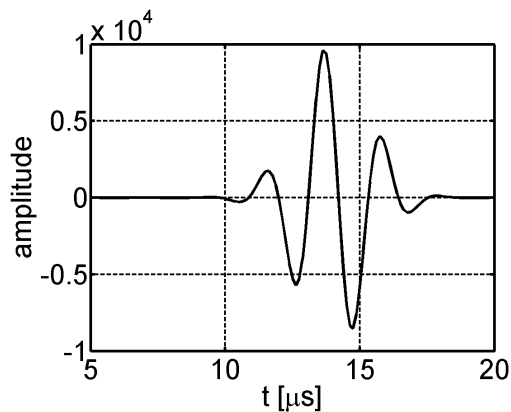


Abbildung 13: Referenzsignal durch Wasser (Dencks S 2008)

In Abbildung 13 ist ein Referenzsignal, welches beim Durchtritt durch Wasser entsteht, dargestellt. Dieses wird durch die Gleichung 1 beschrieben:

Gleichung 1

$$s_r(t) = \beta_r \cdot e^{-\alpha_r \cdot (t - \tau_r)} \cos(2\pi \cdot f_{c,r} \cdot (t - \tau_r) + \varphi_r)$$

β – Amplitude

α – Bandbreitenfaktor

τ – Gruppenlaufzeit

f_c – Mittenfrequenz

φ – Phase

Diese Formel ergibt sich aus der Multiplikation einer Gauss-Hüllkurven-Teilformel mit der Kosinusschwingung-Teilformel, was in Abbildung 14 veranschaulicht wird:

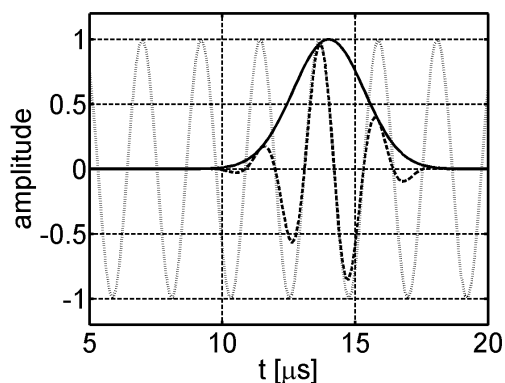


Abbildung 14: Kosinusschwingung und Gauss-Hüllkurve (Dencks S 2008)

Als gepunktete Linie ist die Kosinusschwingung dargestellt, die durchgezogene Linie gibt die

Gauss-Hüllkurve wieder. Durch Modulierung der Kosinusschwingung mit der Gauss-Hüllkurve ergibt sich das Referenzsignal als gestrichelte Linie. Die Amplitude β beschreibt die Höhe der Gauß-Hüllkurve, der Bandbreitenfaktor α deren Breite. Die Gruppenlaufzeit τ definiert die Position der Hüllkurve. Die Mittenfrequenz f_c entspricht der Frequenz der Kosinusschwingung. Über die Phase φ wird die Lage der Kosinusschwingung innerhalb der Hüllkurve charakterisiert, durch die eine Asymmetrie des Referenzsignals hervorgerufen wird.

Ein beim Durchlaufen von Knochen typisches modifiziertes Signal ist in Abbildung 15 zu sehen:

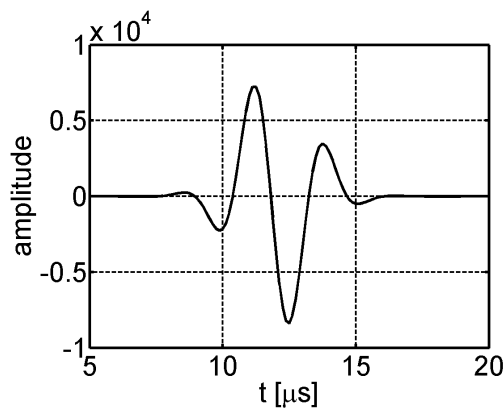


Abbildung 15: Typisches Knochensignal
(Dencks S 2008)

Es erreicht den Empfänger früher als ein durch Wasser oder Knochenmark laufendes Signal und hat eine niedrigere Mittenfrequenz und Amplitude. Auch die Phasenlage hat sich verändert. Es wird analog zu Gleichung 1 wie folgt in Gleichung 2 beschrieben:

Gleichung 2

$$s_b(t) = \beta_b \cdot e^{-\alpha_b(t-\tau_b)} \cos\left(2\pi \cdot f_{c,b}(t-\tau_b) + \varphi_b\right)$$

Aus den Parametern dieser Gleichung lassen sich die Variablen BUA und SOS berechnen:

Für die SOS wird die Verschiebung des Nulldurchgangs gegenüber dem Referenzsignal ausgewertet. Für die BUA wird die Verschiebung der Mittenfrequenz gegenüber dem Referenzsignal ausgewertet.

Gleichung 3

$$BUA = -17.4 \cdot \frac{\pi^2}{\alpha_r} \cdot (f_{c,b} - f_{c,r})$$

Die Phase verändert die Form des Pulses (die Anfangsstelle des Kosinus), wird aber derzeit nicht als Variable ausgewertet.

In der Praxis bestehen die empfangenen Signale aus verschiedenen überlagerten Schwingungen. Ein Beispiel zeigt Abbildung 16, in der zwei überlagerte Wellen aufgetragen sind.

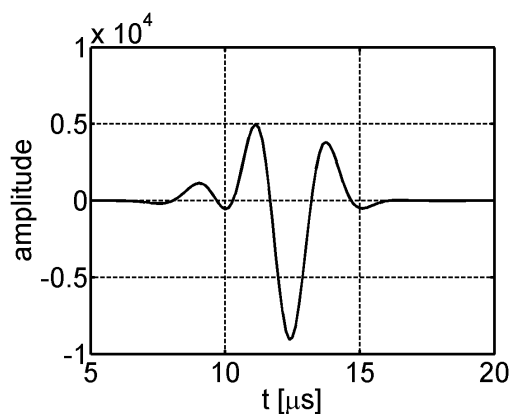


Abbildung 16: Wellenüberlagerungen
(Dencks S 2008)

Das empfangene kombinierte Signal lässt sich nun mit Hilfe eines Optimierungsalgorithmus in zwei Wellen zerlegen, die wiederum einzeln mit den oben beschriebenen Parametern charakterisiert werden können (Dencks S et al. 2008). Mit zunehmender Zahl überlagerter Wellen wird die Dekomposition schwieriger und kann bei typischen in vivo Messungen nur näherungsweise durchgeführt werden. Die Verbesserung entsprechender Signalanalysemethoden ist Gegenstand einer derzeit laufenden ingenieurwissenschaftlichen Dissertation (Dencks S et al. 2008).

Bei in vivo Messungen beeinflusst auch das Weichgewebe wie Muskulatur und Fettgewebe das empfangene Signal. Durch Kenntnis der Weichteildicke und der Übertragungseigenschaften dieser Gewebe lässt sich deren Einfluss berücksichtigen:

Berechnung der Vorlaufstrecken im Wasserbad mit Fettgewebe-adjustierung

Die Abbildung 17 veranschaulicht schematisch einen Oberschenkel im Querschnitt, der sich in einem Wasserbad zwischen zwei Ultraschallwandlern befindet.

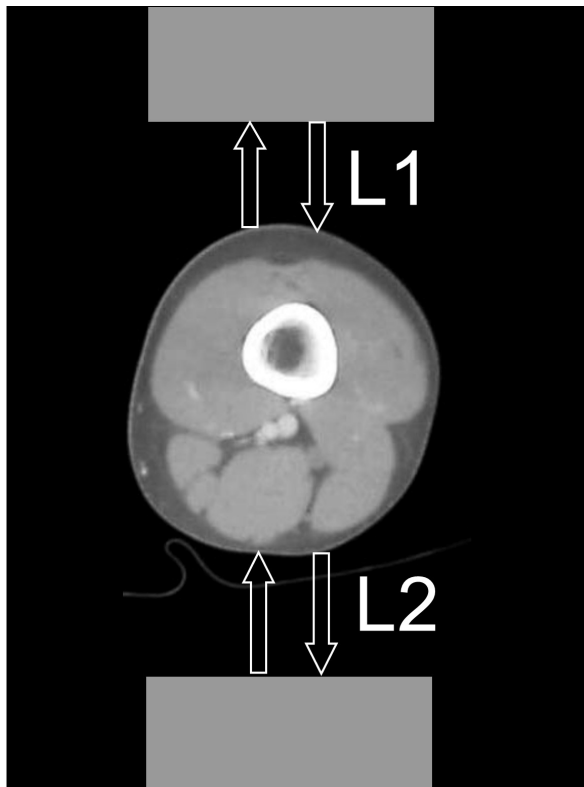


Abbildung 17: Querschnitt eines Femurs zwischen zwei Schallwandlern in einem Wasserbad

Die Vorlaufstrecke t_{path} im Wasserbad lässt sich aus der Strecke L_1 und L_2 berechnen, die durch die Laufzeit reflektierter Ultraschallwellen (Reflektionsscan) bekannt ist. Diese Laufzeit t_{path} entspricht der Summe der Strecken L_1 und L_2 dividiert durch die $\text{SOS}_{\text{H}_2\text{O}}$, die aus der mitgemessenen Wassertemperatur berechnet wird:

$$t_{\text{path}} = (L_1 + L_2) / \text{SOS}_{\text{H}_2\text{O}}$$

Für alle SOS-Berechnungen wurde noch eine weitere Adjustierung vorgenommen (im Nachfolgenden durch den Variablenzusatz "...-Adj." gekennzeichnet):

Rechnerisch wurden die Wasserstrecken L_1 und L_2 durch Fettgewebe (SOS_{Fat}) ersetzt. Dadurch ist es so, als wären alle Räume zwischen den beiden Ultraschallwandlern und der

Muskulatur des Oberschenkels mit Fett aufgefüllt, das die gleichen akustischen Eigenschaften hat wie Körperfett, so dass die Grenze zwischen Körperfett und virtuellem äußeren Fett keine Rolle mehr spielt.

2.2.3.d Zur Anwendung kommende FemUS-Variablen

Die Auswertung der FemUS-Variablen erfolgte manuell. Zur Bestimmung der Guided Waves fanden sich in der Region oberhalb des Trochanter minor (in der Abbildung 18 als Superior bezeichnet) nicht in allen Fällen Signale. Im Fall der Region lateral des Trochanter minor (Lateral) waren die Signale nicht immer deutlich und ihre Bestimmung zum Teil unsicher. Dagegen konnten für die Region unterhalb des Trochanter minor (Inferior) deutliche Signale detektiert werden, die eine sichere Auswertung erlaubten. Aus diesem Grund wird in dieser Studie die SOS der Guided Wave inferior des Trochanter minor - bezeichnet als SOS Kortikalis - benutzt. Alle verwendeten Regionen können anhand der folgenden Auflistung und der Abbildung 18 nachvollzogen werden.

<i>SOS Spongiosa</i>	Ultraschallgeschwindigkeit über eine Region von 14 x 14 mm im Bereich des Trochanter major, analog zur Region Trochanter BMD ausgerichtet (in Abbildung 18 als Region Trochanter bezeichnet). Die Variable ist nicht adjustiert, wird also neben dem Femur von Vorlaufstrecke, Fett- & Muskelgewebe beeinflusst.
<i>BUA Spongiosa</i>	Breitbandultraschallabschwächung in der gleichen Region wie SOS Spongiosa.
<i>SOS Kortikalis</i>	Ultraschallgeschwindigkeit im Bereich der Kortikalis unterhalb des Trochanter minor (in Abbildung 18 als Inferior bezeichnet). Es handelt sich um die Schallgeschwindigkeit der Guided Wave in diesem Bereich. Die Region entspricht der Inferior Trochanter BMD. Diese Variable ist nicht um Vorlaufstrecke oder Fettgewebe adjustiert.
<i>SOS Spongiosa Adj.</i>	Gleicher Bereich wie SOS Spongiosa mit zusätzlicher Adjustierung um Vorlaufstrecke und Fettgewebe (genauere Beschreibung siehe „Auswertung der Transmissionssignale des FemUS“).
<i>SOS Kortikalis Adj.</i>	Gleicher Bereich wie SOS Kortikalis mit zusätzlicher

Leg Width

Adjustierung um Vorlaufstrecke und Fettgewebe.

Beindicke, anhand reflektierter Ultraschallsignale bestimmt. In Kombination mit fettgewebsadjustierten Schallgeschwindigkeiten soll die Leg Width dazu dienen, die individuell verschieden dicke Muskelmasse im Rechenmodell zu berücksichtigen.

SOS ST Adj.

Schallgeschwindigkeit im Bereich des Oberschenkels medial und lateral des Femurs auf Höhe des Trochanter minor. Bei der Variablen handelt es sich um den Mittelwert der lateralen und medialen Schallgeschwindigkeit. Dieser Parameter ist auch um Vorlaufstrecke und Fettgewebe adjustiert, so dass er von der individuell unterschiedlich dicken Muskulatur beeinflusst wird und - wie auch die Leg Width - zur Berücksichtigung der Muskelmasse in Modellrechnungen Anwendung findet.

Estimated BMD I

Bei der Estimated BMD I handelt es sich um die Kombination mehrerer FemUS-Variablen zur Abschätzung der Hip Total BMD. Hierbei handelt es sich um die SOS Spongiosa Adj., SOS Kortikalis Adj. und SOS ST Adj.

Estimated BMD II

Entsprechend der Estimated BMD I setzt sich die Estimated BMD II aus SOS Spongiosa Adj., SOS Kortikalis Adj. und Leg Width zusammen.

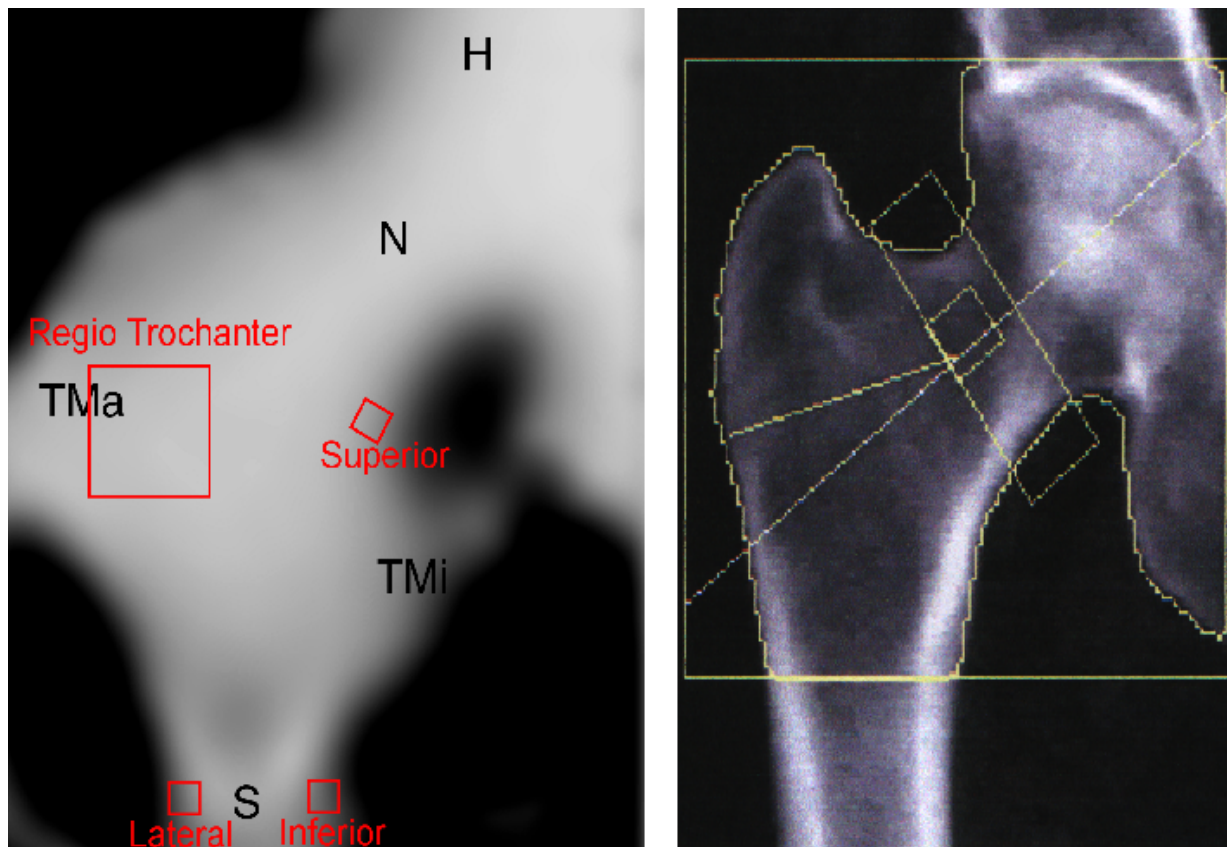


Abbildung 18: Gegenüberstellung eines FemUS-Transmissionsscans mit einem typischen DXA-Ausdruck

2.3 Eigener Beitrag zum FemUS-Projekt

Mein Beitrag zum FemUS-Gesamtprojekt bestand zunächst darin, die Phase I der Studie zu organisieren und durchzuführen. Dazu habe ich die Probandinnen rekrutiert und über die Teilnahme bei der Studie aufgeklärt und die Messdurchführung terminiert. Am Tag der Messung habe ich nach einem einführenden Gespräch und Einwilligung der Probandin zuerst die Ultraschalleigenschaften der Ferse mit dem Gerät Achilles InSight wie in Kapitel 2.2.2.c beschrieben gemessen. Danach wurden die Probandinnen mit dem FemUS-Prototyp vertraut gemacht und ich habe die Messung wie in Kapitel 2.2.3.b beschrieben vorgenommen. Da es sich um die ersten in vivo-Messungen mit dem FemUS-Prototyp handelte, habe ich die Positionierung der Probandinnen mit Hilfe anatomischer Leitstrukturen und einer Schablone so standardisiert, dass sie nach Einweisung auch durch medizinische Laien möglich war, was insbesondere für Phase II notwendig wurde (siehe auch Kapitel 2.2.3.b). Die DXA-Messung wurde als letzte Untersuchung bei allen Probandinnen vom Fachpersonal der Klinik für

Diagnostische Radiologie durchgeführt wie in Kapitel 2.2.1.d beschrieben, da die Bedienung des DXA-Gerätes auf Grund der verwendeten Röntgenstrahlung einer speziellen Ausbildung bedarf. Ich war bei allen DXA-Messungen der Phase I dabei, um die Probandinnen auch während dieser Messungen zu betreuen. Die Organisation und Messdurchführung der Phase II wurde zeitversetzt von Herrn Dr. R. Barkmann in Odense durchgeführt.

Neben diesen klinischen Arbeiten habe ich die Auswertung der DXA-Datensätze am zum DXA-Gerät zugehörigen PC vorgenommen und daraus nicht standardisierte Variablen bestimmt. Zu diesen gehören die Regio Trochanter BMD, Shaft BMD, Inferior Trochanter BMD, Inferior Trochanter BMD Max sowie weitere Variablen, die in der Auswertung dieser Arbeit nicht benutzt wurden. Da Längenmessungen mit der DXA-Software zu sehr von den Bildpixeln abhängig waren und damit zu ungenau wurden habe ich außerdem Messungen auf den DXA-Ausdrucken beider Phasen vorgenommen. Hiervon fanden die Variablen Shaft Width und Cortex Width für die statistische Auswertung Verwendung.

Darüber hinaus führte ich die statistische Auswertung der in dieser Dissertationsschrift argestellten Ergebnisse durch und verwendete dabei die im folgenden Kapitel 2.4 bezeichneten statistischen Methoden.

2.4 Statistische Methoden

Zur statistischen Auswertung wurde das Programm JMP 5.0.1, SAS Institute Inc. 2002 sowie eine Open Office Tabellenkalkulationssoftware, Sun Microsystems Inc. 2004 benutzt. Zur Prädiktion der Knochendichte mittels QUS führte ich lineare Regressionsanalysen durch, zur Abschätzung des Frakturrisikos logistische Regressionen mit altersadjustierten standardisierten Odds Ratios als Ergebnis. Um weitere frakturrisikobestimmende Faktoren berücksichtigen zu können wurden multiple Regressionsanalysen benutzt und die Area Under the Curve (AUC) der Receiver Operating Characteristics (ROC) Methode errechnet. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ gewählt. Zur Veranschaulichung wurde die Signifikanz mit Symbolen gekennzeichnet. Hierfür gilt:

$p > 0,1$ = ns nicht signifikant

$p < 0,1$ = ° Trend

$p < 0,05$	= *	signifikant
$p < 0,01$	= **	hoch signifikant
$p < 0,001$	= ***	höchst signifikant
$p < 0,0001$	= ****	höchst signifikant

3 Ergebnisse

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse dieser Studie dargestellt. Im Kapitel 3.1 werden rein deskriptiv - getrennt nach Gruppenzugehörigkeit - Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) der in die Auswertung einbezogenen Probandinnen präsentiert. Kapitel 3.2 beinhaltet die inferentielle Statistik. Hier werden die Zusammenhänge zwischen Knochendichte und quantitativen Ultraschalleigenschaften sowie die Möglichkeiten der Diskriminierung zwischen Probandinnen mit und ohne Femurfraktur demonstriert.

3.1 Deskriptive Statistik

Die folgenden zwei Tabellen 2 und 3 zeigen die Mittelwerte und Standardabweichungen aller Variablen, die in die Analysen einbezogen werden. Dabei fällt auf, dass die Probandinnen in Phase I (Kiel) älter waren, als die Probandinnen in Phase II (Odense). In allen Fällen handelt es sich um postmenopausale Frauen. Das mittlere Alter ist in den Frakturgruppen sechs Jahre höher als in den Kontrollgruppen. Diese sowie weitere Werte können den Tabellen 2 und 3 entnommen werden.

Variable	Kiel		Kontrollgruppe (n=10)	
	Frakturgruppe (n=10)		Mittelwert	SD
Alter (Jahre)	77,70 ± 9,89		71,90 ± 5,97	
BMI (kg/m ²)	23,76 ± 3,61		26,49 ± 5,49	
Hip Total BMD (g/cm ²)	0,65 ± 0,11		0,84 ± 0,15	
Trochanter BMD (g/cm ²)	0,53 ± 0,11		0,67 ± 0,12	
Intertrochanter BMD (g/cm ²)	0,74 ± 0,12		0,99 ± 0,17	
Shaft BMD (g/cm ²)	0,84 ± 0,23		1,15 ± 0,19	
Regio Trochanter BMD (g/cm ²)	0,43 ± 0,16		0,60 ± 0,14	
Inferior Trochanter BMD (g/cm ²)	1,41 ± 0,22		1,72 ± 0,19	
Inferior Trochanter BMD Max. (g/cm ²)	1,60 ± 0,24		2,00 ± 0,25	
Cortex Width (cm) ¹⁾	0,30 ± 0,08		0,41 ± 0,08	
Shaft Width (cm) ¹⁾	1,87 ± 0,11		1,84 ± 0,13	
SOS Spongiosa (m/s)	1535,47 ± 3,91		1541,44 ± 3,55	
BUA Spongiosa (dB/MHz)	58,40 ± 9,75		65,29 ± 9,70	
SOS Kortikalis (m/s)	1569,76 ± 7,15		1575,56 ± 3,61	
SOS Spongiosa Adj. (m/s)	1499,45 ± 3,30		1505,73 ± 4,04	
SOS Kortikalis Adj. (m/s)	1524,47 ± 7,35		1530,75 ± 4,22	
Leg Width (mm)	143,25 ± 9,66		153,39 ± 19,53	
SOS ST Adj. (m/s)	1494,24 ± 2,59		1496,13 ± 1,63	
InSight SOS (m/s)	1510,73 ± 30,18		1522,60 ± 19,26	
InSight BUA (dB/MHz)	86,48 ± 14,40		102,99 ± 17,79	
InSight Stiffness Index	60,63 ± 15,52		74,94 ± 16,28	
Estimated BMD I	0,68 ± 0,09		0,82 ± 0,09	
Estimated BMD II	0,65 ± 0,09		0,79 ± 0,08	

Tabelle 2: Mittelwerte und Standardabweichungen aller Variablen in Kiel, Phase I

Variable	Odense Frakturgruppe (n=20)		Kontrollgruppe (n=22)	
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
Alter (Jahre)	67,80 ± 6,79		61,68 ± 4,37	
BMI (kg/m ²)	23,78 ± 4,20		25,91 ± 3,43	
Hip Total BMD (g/cm ²)	0,69 ± 0,11		0,85 ± 0,08	
Trochanter BMD (g/cm ²)	0,51 ± 0,10		0,65 ± 0,07	
Intertrochanter BMD (g/cm ²)	0,82 ± 0,13		1,00 ± 0,11	
Shaft BMD (g/cm ²)	1,03 ± 0,17		1,20 ± 0,12	
Regio Trochanter BMD (g/cm ²)	0,42 ± 0,12		0,59 ± 0,08	
Inferior Trochanter BMD (g/cm ²)	1,56 ± 0,23		1,67 ± 0,21	
Inferior Trochanter BMD Max. (g/cm ²)	1,76 ± 0,29		1,89 ± 0,20	
Cortex Width (cm) ¹⁾	0,39 ± 0,08		0,43 ± 0,08	
Shaft Width (cm) ¹⁾	1,84 ± 0,15		1,82 ± 0,13	
SOS Spongiosa (m/s)	1535,81 ± 4,76		1540,34 ± 3,60	
BUA Spongiosa (dB/MHz)	54,07 ± 9,20		66,73 ± 6,85	
SOS Kortikalis (m/s)	1567,57 ± 5,76		1576,60 ± 6,24	
SOS Spongiosa Adj. (m/s)	1499,52 ± 3,91		1505,57 ± 2,80	
SOS Kortikalis Adj. (m/s)	1529,79 ± 5,84		1540,20 ± 5,50	
Leg Width (mm)	136,09 ± 25,78		149,77 ± 25,30	
SOS ST Adj. (m/s)	1501,62 ± 2,43		1504,48 ± 2,87	
InSight SOS (m/s)	1508,79 ± 25,62		1551,28 ± 28,06	
InSight BUA (dB/MHz)	89,27 ± 13,91		112,72 ± 14,29	
InSight Stiffness Index	62,00 ± 15,23		89,39 ± 15,72	
Estimated BMD I	0,68 ± 0,09		0,85 ± 0,07	
Estimated BMD II	0,69 ± 0,09		0,86 ± 0,07	

Tabelle 3: Mittelwerte und Standardabweichungen aller Variablen in Odense, Phase II

1) Die Werte der Variablen Cortex Wirth und Shaft Width wurden auf den DXA-Ausdrucken gemessen und entsprechen daher nicht exakt der tatsächlichen Breite, sondern sind mit einem Skalierungsfaktor behaftet (siehe auch Kapitel 2.2.1.d).

3.2 Inferentielle Statistik

Das Kapitel zur inferentiellen Statistik unterteilt sich in Kapitel 3.2.1, in dem Zusammenhänge zwischen Ultraschallvariablen und Knochendichte sowie die beeinflussenden Variablen der Guided Wave SOS (SOS Kortikalis Adj.) gezeigt werden und Kapitel 3.2.2, welches die Möglichkeiten der Gruppen- bzw. Frakturdiskriminierung darstellt.

3.2.1 Zusammenhänge zwischen FemUS-Variablen und Knochendichte

Zunächst sollen die Zusammenhänge zwischen FemUS-Variablen und Hip Total BMD gezeigt werden. Hierzu wurden die Ergebnisse der linearen Regressionsanalysen aus Phase I (Kiel) und Phase II (Odense) gegenübergestellt. In den folgenden Tabellen wird jeweils das Bestimmtheitsmaß R^2 , das Signifikanzniveau p und das Residuum RMSE (Root Mean Square Error) gezeigt.

Zusammenhänge zwischen FemUS-Variablen und Hip Total BMD

Die Tabelle 4 stellt den Zusammenhang zwischen BUA Spongiosa, SOS Spongiosa und SOS Kortikalis mit der Hip Total BMD dar. Die abhängige Variable ist dabei die Hip Total BMD. Alle Zusammenhänge sind signifikant, wobei die SOS Spongiosa und SOS Kortikalis insgesamt stärker mit der Hip Total BMD korrelieren, als die BUA Spongiosa.

Variable	Kiel (n=20)			Odense (n=42)		
	R^2	P	RMSE (g/cm ²)	R^2	P	RMSE (g/cm ²)
BUA Spongiosa	0,36	**	0,133	0,23	**	0,111
SOS Spongiosa	0,55	***	0,112	0,36	****	0,101
SOS Kortikalis	0,57	***	0,110	0,55	****	0,085

Tabelle 4: Zusammenhänge zwischen FemUS-Variablen und Hip Total BMD

Bei den Ultraschallvariablen in Tabelle 4 handelt es sich um nichtadjustierte Werte, die durch Vorlaufstrecke, Muskulatur und Fettgewebe beeinflusst werden. In der Tabelle 5 werden die Analysen mit um Vorlaufstrecke und Fettgewebe adjustierten Ultraschallvariablen gezeigt. Für die BUA Spongiosa liegen derartige Adjustierungen nicht vor.

Variable	Kiel (n=20)			Odense (n=42)		
	R ²	P	RMSE (g/cm ²)	R ²	P	RMSE (g/cm ²)
SOS Spongiosa Adj.	0,64	****	0,101	0,57	****	0,082
SOS Kortikalis Adj.	0,58	****	0,110	0,62	****	0,077

Tabelle 5: Zusammenhänge zwischen FemUS-Variablen und der Hip Total BMD; Adjustierung um Vorlaufstrecke und Fettgewebe

Insbesondere das Bestimmtheitsmaß zwischen SOS Spongiosa und Hip Total BMD steigert sich durch die Adjustierung, sowohl in der Probandinnengruppe in Kiel, als auch in Odense. In Odense ist dies am deutlichsten zu sehen. Hier steigt R² durch Adjustierung von 0,36 auf 0,57 bei einer Verringerung des RMSE von 0,101 auf 0,082. Alle Ergebnisse sind auf dem Niveau $p < 0,0001$ signifikant. Auch die SOS Kortikalis profitiert - in Phase II stärker als in Phase I - durch die Adjustierung bezüglich der Korrelation mit der Hip Total BMD.

Die Abbildungen 19 und 20 stellen die Zusammenhänge zwischen Hip Total BMD und der SOS Spongiosa sowie der SOS Spongiosa Adj. graphisch dar.

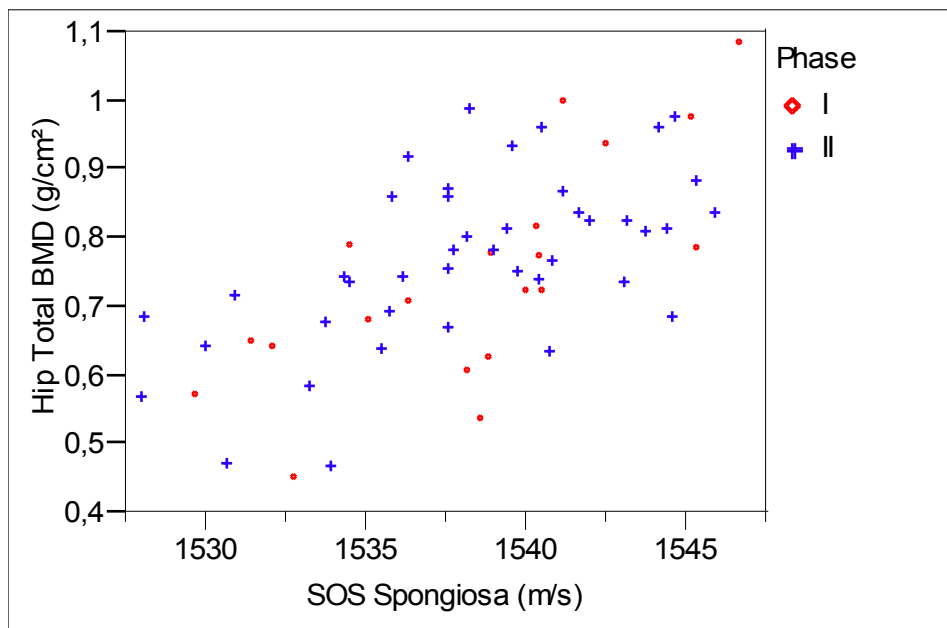


Abbildung 19: Zusammenhänge zwischen Hip Total BMD und SOS Spongiosa

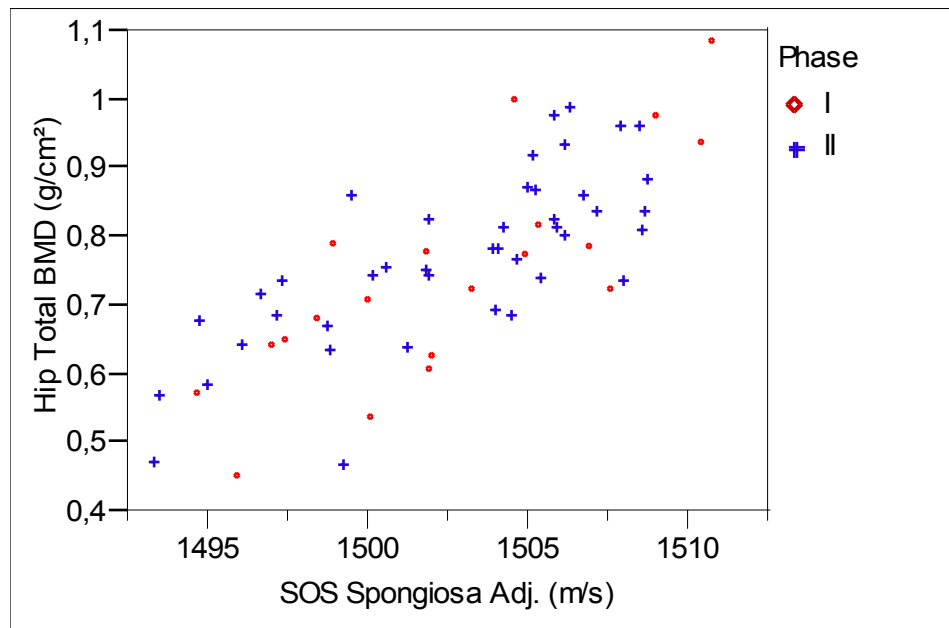


Abbildung 20: Zusammenhänge zwischen der Hip Total BMD und der SOS Spongiosa Adj.

Da die Ultraschallvariablen auch in adjustierter Form noch nicht die interindividuell verschieden dicke Muskelmasse berücksichtigen, werden in die folgenden Analysen in Tabelle 6 und 7 Variablen eingebracht, die durch die Dicke der Muskulatur im Bereich des proximalen Femurs beeinflusst werden. In Tabelle 6 wird hierzu die Beindicke (Leg Width), in Tabelle 7 die Ultraschallgeschwindigkeit im Weichgewebe (SOS ST Adj.) verwendet. In der Spalte des Signifikanzniveaus ist p in gleicher Reihenfolge wie die Variablen angegeben.

Durch Berücksichtigung der Leg Width kommt es in Phase II zu einer Steigerung des R^2 zwischen SOS Kortikalis Adj. und Hip Total BMD um 0,01, allerdings ist der Einfluss der Leg Width nicht signifikant. Das Bestimmtheitsmaß zwischen SOS Kortikalis Adj. und Hip Total BMD wird in beiden Datensätzen durch die Leg Width nicht verändert. Bei Benutzung der SOS ST Adj. an Stelle der Leg Width steigt R^2 je nach Variable um bis zu 0,02. Auch in diesem Fall ist der Einfluss der SOS ST Adj. nicht signifikant.

Der Versuch die Variablen Leg Width und SOS ST Adj. kombiniert in die Modelle einfließen zu lassen hat keine signifikante Verbesserung gegenüber der Benutzung der einzelnen Variablen erbracht, sodass im Folgenden die Einzelvariablen verwendet werden.

Variable	Kiel (n=20)			Odense (n=42)		
	R ²	P	RMSE (g/cm ²)	R ²	P	RMSE (g/cm ²)
SOS Spongiosa Adj., Leg Width	0,64	****/ ns	0,104	0,57	****/ ns	0,083
SOS Kortikalis Adj., Leg Width	0,58	***/ ns	0,111	0,63	****/ ns	0,078

Tabelle 6: Zusammenhänge zwischen FemUS-Variablen und der Hip Total BMD; Berücksichtigung der Beindicke zur Muskeladjustierung

Variable	Kiel (n=20)			Odense (n=42)		
	R ²	P	RMSE (g/cm ²)	R ²	P	RMSE (g/cm ²)
SOS Spongiosa Adj., SOS ST Adj.	0,65	****/ ns	0,101	0,59	****/ ns	0,081
SOS Kortikalis Adj., SOS ST Adj.	0,58	***/ ns	0,111	0,63	****/ ns	0,077

Tabelle 7: Zusammenhänge zwischen FemUS-Variablen und der Hip Total BMD; Berücksichtigung der Weichgewebe-SOS (SOS ST Adj.) zur Muskeladjustierung

Die Tabelle 8 stellt dar, wie groß der Zusammenhang zwischen FemUS-Variablen und Hip Total BMD ist, wenn SOS Spongiosa Adj. und SOS Kortikalis Adj. kombiniert werden. Um den Einfluss der Muskulatur zu berücksichtigen wurden auch Modelle berechnet, die die Leg Width bzw. SOS ST Adj. beinhalten. Diese Modelle entsprechen den zusammengesetzten Variablen Estimated BMD I bzw. Estimated BMD II, deren Potenz bzw. Einflüsse zur Frakturdiskriminierung in den Tabellen 21 - 25 sowie 29 - 32 dargestellt werden. Eine Beschreibung der Estimated BMD I und II findet sich in Kapitel 2.2.3.d.

Durch die dargestellten Kombinationen kommt es zu einer signifikanten Steigerung der Korrelationen zwischen FemUS- und DXA-Parametern. Die Kombination von SOS Kortikalis Adj. und SOS Spongiosa Adj. ergibt ein R² von 0,73 in Kiel und 0,70 in Odense, beide Modelle sind signifikant. Bei zusätzlicher Berücksichtigung der SOS ST Adj. steigt R² auf 0,78 in Phase I und 0,71 in Phase II. Der Einfluss der SOS ST Adj. ist jedoch nicht signifikant. Die Verwendung von Leg Width an Stelle der SOS ST Adj. führt zu einer Steigerung des Bestimmtheitsmaßes auf 0,75 in Phase I und 0,71 in Phase II. Hierbei ist der Einfluss der Leg Width ebenfalls nicht signifikant. Die Residuen liegen bei diesen Modellen in Phase I zwischen 0,086 und 0,089 g/cm², in Phase II zwischen 0,069 und 0,070 g/cm² und damit insgesamt unter den Werten bei Verwendung der Einzelvariablen, wie den Tabellen

4 - 7 zu entnehmen ist. Die Abbildungen 21 und 22 stellen den Zusammenhang zwischen der Hip Total BMD mit den Modellen aus Tabelle 8, also der Estimated BMD I und II, für beide Phasen der Studie graphisch dar.

Variable	Kiel (n=20)			Odense (n=42)		
	R ²	P	RMSE (g/cm ²)	R ²	P	RMSE (g/cm ²)
SOS Spongiosa Adj., SOS Kortikalis Adj.	0,73	**/ *	0,088	0,70	**/ ***	0,070
SOS Spongiosa Adj., SOS Kortikalis Adj., SOS ST Adj. (#1)	0,78	**/ */ ns	0,086	0,71	**/ ***/ ns	0,069
SOS Spongiosa Adj., SOS Kortikalis Adj., Leg Width (#2)	0,75	**/ */ ns	0,089	0,71	**/ ***/ ns	0,070

Tabelle 8: Zusammenhänge zwischen FemUS-Variablen und Hip Total BMD; Kombination mehrerer FemUS-Variablen

#1: Modell entspricht der kombinierten Variable Estimated BMD I

#2: Modell entspricht der kombinierten Variable Estimated BMD II

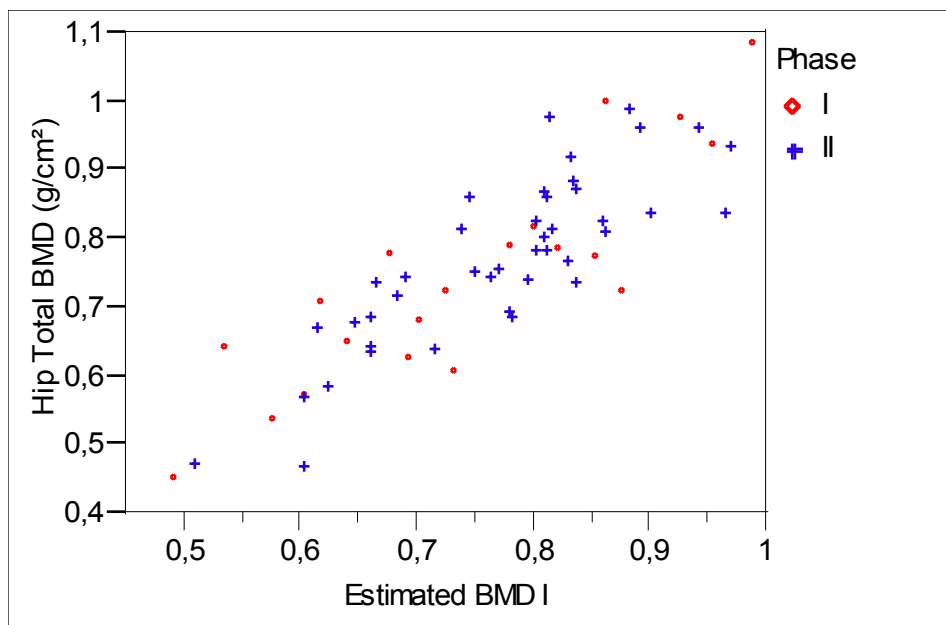


Abbildung 21: Zusammenhänge zwischen der Hip Total BMD und der Estimated BMD I

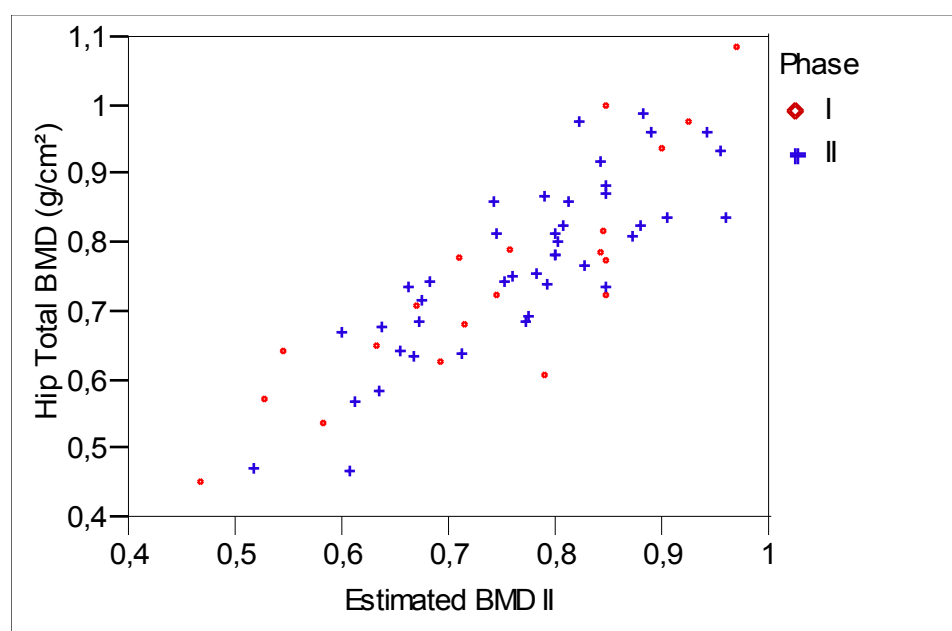


Abbildung 22: Zusammenhänge zwischen Hip Total BMD und Estimated BMD II

Da im Odenseer Datensatz (Phase II) die Kontrollgruppe in der DXA-Untersuchung rechts, in der FemUS-Untersuchung links gemessen wurde, sind in Tabelle 9 die Korrelationen zwischen den FemUS-Variablen und Hip Total BMD nur für die Frakturgruppe dargestellt, die sowohl im FemUS als auch der DXA ipsilateral gemessen wurden. In dieser Subgruppe führt die Verwendung der SOS ST Adj. innerhalb eines Modelles mit SOS Spongiosa Adj. und SOS Kortikalis Adj. zu einer signifikanten Steigerung des R^2 von 0,58 auf 0,71.

Variablen	Odense Fx (n=20)		
	R^2	P	RMSE (g/cm ²)
SOS Spongiosa Adj., SOS Kortikalis Adj.	0,58	*/ *	0,075
SOS Spongiosa Adj., SOS Kortikalis Adj., SOS ST Adj.	0,71	**/ **/ *	0,065
SOS Spongiosa Adj., SOS Kortikalis Adj., Leg Width	0,65	*/ **/ ns	0,071

Tabelle 9: Zusammenhänge zwischen FemUS-Variablen und Hip Total BMD für die Untergruppe mit konstanter Messseite (Frakturgruppe Phase II); Kombination mehrerer FemUS-Variablen

Da sich die FemUS-Variablen auf kleine Regionen von maximal 14 x 14 mm beziehen, sollen

im folgenden Abschnitt Zusammenhänge zwischen FemUS-Variablen und der Knochendichte in kleineren Bereichen des Femurs (Trochanter BMD, Regio Trochanter BMD und Inferior Trochanter BMD) untersucht werden. Bei den Variablen Regio Trochanter BMD und Inferior Trochanter BMD handelt es sich um manuell mit der DXA-Software bestimmte Werte. Die genaue Beschreibung dieser Regionen findet sich in Kapitel 2.2.1.d.

Zusammenhänge mit der Trochanter BMD

In Tabelle 10 wird gezeigt, wie sich R^2 verändert, wenn als abhängige Variable die Trochanter BMD an Stelle der Hip Total BMD - wie in den Tabellen 6 und 7 - benutzt wird. Im Kieler Datensatz führt das zu einer Steigerung von $R^2 = 0,64$ bzw. $0,65$ auf $R^2 = 0,67$ bzw. $0,66$. Im Datensatz aus Odense kommt es zu keiner Steigerung des Bestimmtheitsmaßes. Im Kieler Datensatz ist eine Verringerung des RMSE von $0,101 - 0,104 \text{ g/cm}^2$ auf $0,081 - 0,083 \text{ g/cm}^2$ zu verzeichnen. In Odense führt die Verwendung gleicher Messregionen ebenfalls zu einer Verringerung des Residuums von $0,081 - 0,083 \text{ g/cm}^2$ auf $0,074 - 0,075 \text{ g/cm}^2$.

Variable	Kiel (n=20)			Odense (n=42)		
	R^2	P	RMSE (g/cm ²)	R^2	P	RMSE (g/cm ²)
SOS Spongiosa Adj., Leg Width	0,67	*** / ns	0,081	0,57	**** / ns	0,075
SOS Spongiosa Adj., SOS ST Adj.	0,66	*** / ns	0,083	0,59	**** / ns	0,074

Tabelle 10: Zusammenhänge zwischen SOS Spogiosa Adj. und Trochanter BMD

Zusammenhänge mit der Intertrochanter BMD

Tabelle 11 zeigt die Zusammenhänge zwischen der SOS Spongiosa Adj. mit der Intertrochanter BMD als Regressand. Im Vergleich zur Tabelle 10, in der die Trochanter BMD benutzt wurde, kommt es zu einer Steigerung der RMSE in beiden Datensätzen sowohl bei Verwendung der Leg Width als auch der SOS ST Adj. zur Muskelberücksichtigung bei verringerten Korrelationen.

Variable	Kiel (n=20)			Odense (n=42)		
	R ²	P	RMSE (g/cm ²)	R ²	P	RMSE (g/cm ²)
SOS Spongiosa Adj., Leg Width	0,58	*** / ns	0,133	0,55	**** / ns	0,102
SOS Spongiosa Adj., SOS ST Adj.	0,59	*** / ns	0,132	0,59	**** / *	0,097

Tabelle 11: Zusammenhänge zwischen SOS Spongiosa Adj. und der Intertrochanter BMD

Zusammenhänge mit der Regio Trochanter BMD

In Tabelle 12 wird die Regio Trochanter BMD als abhängige Variable benutzt. Dabei handelt es sich um eine 14 x 14 mm große Region im Trochanter major (siehe Kapitel 2.2.1.d). Im Kieler Datensatz steigt R² auf bis zu 0,74 wenn die SOS ST Adj. statt der Leg Width zur Berücksichtigung der Muskulatur benutzt wird. Im Odenseer Datensatz kommt es zu einer Reduktion von R² um 0,01. Die Residuen sind in Phase I kleiner als bei Verwendung der Hip Total BMD wie in den Tabellen 6 und 7, jedoch größer als in Tabelle 10, in der die maschinell bestimmte Trochanter BMD als abhängige Variable benutzt wird.

Variable	Kiel (n=20)			Odense (n=42)		
	R ²	P	RMSE (g/cm ²)	R ²	P	RMSE (g/cm ²)
SOS Spongiosa Adj., Leg Width	0,72	**** / ns	0,095	0,56	**** / ns	0,089
SOS Spongiosa Adj., SOS ST Adj.	0,74	*** / ns	0,092	0,58	**** / ns	0,087

Tabelle 12: Zusammenhänge zwischen SOS Spongiosa Adj. und der Regio Trochanter BMD

Zusammenhänge mit der Inferior Trochanter BMD

In Tabelle 13 wird der Zusammenhang zwischen der SOS Kortikalis Adj. und der Inferior Trochanter BMD dargestellt. Bei den 20 Probandinnen der Phase I werden deutlich höhere Bestimmtheitsmaße erreicht als im Odenseer Datensatz. Die Residuen sind in diesen Modellen mit 0,163 - 0,207 g/cm² deutlich höher als bei allen bisher betrachteten Modellen. Außerdem fällt auf, dass R² in Phase II deutlich geringer ausfällt, als bei den Modellen mit der Hip Total BMD als abhängige Variable wie in den Tabellen 6 und 7.

Variable	Kiel (n=20)			Odense (n=42)		
	R ²	P	RMSE (g/cm ²)	R ²	P	RMSE (g/cm ²)
SOS Kortikalis Adj., Leg Width	0,47	**/ ns	0,198	0,23	**/ °	0,202
SOS Kortikalis Adj., SOS ST Adj.	0,64	*/ *	0,163	0,19	**/ ns	0,207

Tabelle 13: Zusammenhänge zwischen der SOS Kortikalis Adj. und der Inferior Trochanter BMD

In Tabelle 14 wird die Inferior Trochanter BMD Max als abhängige Variable benutzt. Dabei zeigt sich ähnlich wie in Tabelle 13 bei der Inferior Trochanter BMD eine deutliche Korrelation mit der SOS Kortikalis Adj. in Kiel. Die Korrelationen in Odense sind kleiner, jedoch abgesehen von den Variablen zur Muskeladjustierung Leg Width und SOS ST Adj. signifikant. Insgesamt ist das Residuum in beiden Phasen noch höher als bei Benutzung der Inferior Trochanter BMD.

Variable	Kiel (n=20)			Odense (n=42)		
	R ²	P	RMSE (g/cm ²)	R ²	P	RMSE (g/cm ²)
SOS Kortikalis Adj., Leg Width	0,49	**/ **	0,237	0,24	**/ °	0,223
SOS Kortikalis Adj., SOS ST Adj.	0,59	**/ °	0,213	0,20	**/ ns	0,230

Tabelle 14: Zusammenhänge zwischen der SOS Kortikalis Adj. und der Inferior Trochanter BMD Max

SOS Kortikalis Adj. (Guided Wave) beeinflussende Variablen

In den Tabellen 15 bis 17 soll der Zusammenhang der SOS Kortikalis Adj. mit verschiedenen Dichte- und Knochengeometrievariablen, die als abhängige Variablen betrachtet wurden, demonstriert werden. Es zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Shaft Width mit der SOS Kortikalis Adj. Die Kortikalisdicke (Cortex Width) im Bereich der SOS Kortikalis Adj. weist im Kieler Datensatz einen positiven Trend auf, in Odense ist der Zusammenhang positiv signifikant. Die Residuen sind dabei vergleichsweise klein. Die größten Bestimmtheitsmaße werden durch den Zusammenhang der SOS Kortikalis Adj. mit den unterschiedlichen Knochendichtevariablen erreicht. Dabei ist R² am größten bei Verwendung der Hip Total BMD. Die regionalen Knochendichtevariablen Inferior Trochanter BMD, Inferior Trochanter BMD Max und Shaft BMD sind dagegen kleiner und weisen

größere Residuen auf.

Variablen	Kiel (n=20)			Odense (n=42)		
	R ²	P	RMSE	R ²	P	RMSE
Inferior Trochanter BMD	0,46	***	0,193 g/cm ²	0,17	**	0,207 g/cm ²
Inferior Trochanter BMD Max.	0,49	***	0,230 g/cm ²	0,18	**	0,229 g/cm ²
Shaft BMD	0,35	**	0,217 g/cm ²	0,43	****	0,129 g/cm ²
Intertrochanter BMD	0,53	***	0,138 g/cm ²	0,59	****	0,096 g/cm ²
Hip Total BMD	0,58	****	0,108 g/cm ²	0,62	**	0,077 g/cm ²
Cortex Width	0,16	°	0,091 mm	0,20	**	0,070 mm
Shaft Width	0,00	ns	0,122 mm	0,01	ns	0,139 mm

Tabelle 15: Zusammenhänge zwischen der SOS Kortikalis Adj. und den angegebenen Knochendichte- und Geometrievariablen

Selbige Zusammenhänge werden in Tabelle 16 für Odense gesondert nur für die Frakturgruppe betrachtet, da hier die miteinander verglichenen Messungen ipsilateral durchgeführt wurden. Dabei erreichen die regionalen Variablen Inferior Trochanter BMD, Inferior Trochanter BMD Max und Shaft BMD höhere Bestimmtheitsmaße als bei Betrachtung der Gesamtgruppe in Odense. Die Korrelation mit der Hip Total BMD ist ähnlich hoch wie mit der regionalen Shaft BMD. Die lokale Dicke der Kortikalis (Cortex Width) erreicht mit 0,37 ein höheres R² als bei Betrachtung der Gesamtgruppe oder der Kieler Daten bei einem Residuum von 0,061. Bei der Variable Shaft Width liegt keine signifikante Korrelation mit der SOS Kortikalis Adj. vor. Die Variablen werden in Tabelle 17 zwecks besserer Vergleichbarkeit mit dem Kieler Datensatz - in dem nur intracapsuläre Schenkelhalsfrakturen vorliegen - separat nur für die elf Probandinnen der Phase II mit intracapsulärer Schenkelhalsfraktur dargestellt. Dabei verschlechtert sich das Signifikanzniveau bei allen Variablen.

Variablen	Odense (n=20)		
	R ²	P	RMSE
Inferior Trochanter BMD	0,33	**	0,191 g/cm ²
Inferior Trochanter BMD Max.	0,31	*	0,246 g/cm ²
Shaft BMD	0,46	**	0,130 g/cm ²
Intertrochanter BMD	0,36	**	0,107 g/cm ²
Hip Total BMD	0,44	**	0,084 g/cm ²
Cortex Width	0,37	**	0,061 mm
Shaft Width	0,01	ns	0,154 mm

Tabelle 16: Zusammenhänge zwischen der SOS Kortikalis Adj. und den Knochendichte- und Geometrievariablen für die Frakturgruppe in Phase II

Variablen	Odense (n=11)		
	R ²	P	RMSE
Inferior Trochanter BMD	0,32	°	0,118 g/cm ²
Inferior Trochanter BMD Max.	0,33	°	0,154 g/cm ²
Shaft BMD	0,27	ns	0,090 g/cm ²
Intertrochanter BMD	0,05	ns	0,098 g/cm ²
Hip Total BMD	0,21	ns	0,086 g/cm ²
Cortex Width	0,34	°	0,063 mm
Shaft Width	0,13	ns	0,108 mm

Tabelle 17: Zusammenhänge zwischen der SOS Kortikalis Adj. und den Knochendichte- und Geometrievariablen für die Untergruppe der Probandinnen mit intracapsulärer Schenkelhalsfraktur in Phase II

Tabellen 18 und 19 zeigen Modelle zur Vorhersage der SOS Kortikalis Adj. mit der Hip Total BMD sowie regionalen Dichtevariablen und Cortex Width für die Kieler und Odenseer Gesamtgruppe sowie die Frakturgruppe in Odense. In diesen Modellen ist die SOS Kortikalis Adj. die abhängige Variable. Es wird ersichtlich, dass die Cortex Width, abgesehen von den Modellen mit der Inferior Trochanter BMD und der Inferior Trochanter BMD Max der Phase II in Tabelle 18, nicht signifikant in die Modelle eingeht. Die größten Korrelationen werden durch Intertrochanter BMD und Cortex Width sowie Hip Total BMD und Cortex Width erreicht.

Variablen	Kiel (n=20)			Odense (n=42)		
	R ²	P	RMSE	R ²	P	RMSE
Inferior Trochanter BMD, Cortex Width	0,48	**/ ns	5,095 m/s	0,33	**/ **	6,463 m/s
Inferior Trochanter BMD Max., Cortex Width	0,49	**/ ns	5,030 m/s	0,32	*/ **	6,480 m/s
Shaft BMD, Cortex Width	0,35	*/ ns	5,679 m/s	0,44	***/ ns	5,872 m/s
Intertrochanter BMD, Cortex Width	0,57	***/ ns	4,600 m/s	0,60	****/ ns	5,008 m/s
Hip Total BMD, Cortex Width	0,63	***/ ns	4,301 m/s	0,62	****/ ns	4,831 m/s

Tabelle 18: Modelle zur Vorhersage der SOS Kortikalis Adj. aus den Knochendichte- und Geometrievariablen

Variablen	Odense (n=20)		
	R ²	P	RMSE
Inferior Trochanter BMD, Cortex Width	0,38	°/ ns	4,860 m/s
Inferior Trochanter BMD Max., Cortex Width	0,38	°/ ns	4,883 m/s
Shaft BMD, Cortex Width	0,46	*/ ns	4,524 m/s
Intertrochanter BMD, Cortex Width	0,38	°/ ns	4,863 m/s
Hip Total BMD, Cortex Width	0,48	°/ ns	4,447 m/s

Tabelle 19: Modelle zur Vorhersage der SOS Kortikalis Adj. aus den Knochendichte- und Geometrievariablen in der Frakturgruppe der Phase II

Wegen der niedrigeren Korrelationen zwischen Inferior Trochanter BMD sowie Inferior Trochanter BMD Max und SOS Kortikalis Adj. in Odense im Vergleich zu Kiel werden in Tabelle 20 zwecks Überprüfung genannter Variablen deren Zusammenhänge mit der Hip Total BMD gezeigt. Die Hip Total BMD ist in diesen Modellen die abhängige Variable. Dabei fällt auf, dass die maschinell von der DXA-Software bestimmten Variablen Intertrochanter BMD und Trochanter BMD die größten Werte für R² und die geringsten Residuen erreichen. Die Regio Trochanter BMD erreicht in Kiel ein R² von 0,77, in Odense

0,89 bei kleineren Residuen als die anderen manuell bestimmten Variablen. Die im Bereich der Kortikalis bestimmten Variablen Inferior Trochanter BMD und Inferior Trochanter BMD Max korrelieren signifikant mit der Hip Total BMD. Beide Variablen erreichen in Kiel hohe Bestimmtheitsmaße von 0,51 bis 0,71. In Odense bestehen geringere Zusammenhänge zwischen diesen Variablen und der Hip Total BMD von R^2 gleich 0,24 bzw. 0,27. Die Variable Cortex Width erreicht ein R^2 in Kiel von 0,53, in Odense von 0,29 ($p < 0,001$). Die Variable Shaft Width zeigt keinen Zusammenhang mit der Hip Total BMD.

Variablen	Kiel (n=20)			Odense (n=42)		
	R^2	P	RMSE	R^2	P	RMSE
Inferior Trochanter BMD	0,51	***	0,116 g/cm ²	0,24	***	0,110 g/cm ²
Inferior Trochanter BMD Max.	0,71	****	0,090 g/cm ²	0,27	***	0,101 g/cm ²
Regio Trochanter BMD	0,77	****	0,080 g/cm ²	0,89	****	0,041 g/cm ²
Shaft BMD	0,69	****	0,092 g/cm ²	0,71	****	0,067 g/cm ²
Intertrochanter BMD	0,96	****	0,034 g/cm ²	0,94	****	0,030 g/cm ²
Trochanter BMD	0,91	****	0,049 g/cm ²	0,89	****	0,041 g/cm ²
Cortex Width	0,53	***	0,114 g/cm ²	0,29	***	0,110 g/cm ²
Shaft Width	0,03	ns	0,164 g/cm ²	0,01	ns	0,125 g/cm ²

Tabelle 20: Zusammenhänge zwischen regionalen Knochendichte- und Geometrievariablen und der Hip Total BMD

3.2.2 Frakturdiskriminierung

Im folgenden Kapitel soll dargestellt werden, mit welchen Variablen die Möglichkeit besteht, die Kontrollgruppe und die Frakturgruppe zu diskriminieren. Wieder werden die Daten der Phase I (Kiel) den Daten der Phase II (Odense) in Tabellenform direkt gegenübergestellt. Die Tabellen enthalten die „Area Under the Curve“ (AUC) und das Signifikanzniveau (p). In allen Berechnungen war das Alter als Kovariable enthalten. In Tabelle 25 werden für einige Variablen die altersadjustierten standardisierten Odds Ratios und das Signifikanzniveau gezeigt. Zur Berechnung der Odds Ratios wurde die Populationsstandardabweichung der Kontrollgruppe benutzt.

Tabelle 21 soll eine Übersicht aller zur Frakturdiskriminierung relevanter Variablen geben. Bei mehreren davon ist die Frakturdiskriminierung signifikant. Die Hip Total BMD erreicht eine AUC von 0,91 in Kiel und 0,88 in Odense ($p < 0,01$ und $p < 0,0001$). Die Benutzung kleinerer BMD-Subregionen steigert die AUC nicht. Lediglich die Regio Trochanter BMD im

Datensatz Odense erreicht eine höhere AUC als die Hip Total BMD von 0,92 ($p < 0,0001$), jedoch gilt dieser Zusammenhang nicht für den Datensatz aus Kiel. Der zusammengesetzte Parameter Estimated BMD I erreicht in Odense eine AUC von 0,96 ($p < 0,0001$) und liegt damit höher als die Hip Total BMD selbst. Im Datensatz Kiel betragen die AUC der Estimated BMD I und II sowie der Hip Total BMD 0,91, alle signifikant.

Die FemUS-Einzelvariablen ermöglichen ebenso eine Frakturdiskriminierung. Die SOS Spongiosa Adj. erreicht eine AUC von 0,93 bei den Kieler und 0,90 bei den Odenseer Probandinnen. Die unadjustierte SOS Spongiosa führt im Kieler Datensatz zu einer AUC von 0,90, im Odenseer Datensatz liegt die AUC bei 0,82 ($p < 0,01$). Mit der SOS Kortikalis Adj. ist eine sehr gute Frakturdiskriminierung in Odense möglich. Dies ist nicht auf die Kieler Daten übertragbar.

Der Kalkaneus-Ultraschall ermöglicht eine gute Frakturdiskriminierung in Odense. Der InSight Stiffness Index erreicht eine AUC von 0,91 ($p < 0,0001$), jedoch gelingt dies nicht mit den 20 Probandinnen aus Kiel: Hier liegt die AUC bei 0,79 ($p < 0,05$). Insgesamt beste Frakturdiskriminierung gelingt in Phase I mit der SOS Spongiosa Adj., in Phase II mit der Estimated BMD I.

Variablen	Kiel		Odense	
	AUC	P	AUC	P
Alter (allein)	0,72	ns	0,78	**
Hip Total BMD	0,91	**	0,88	****
Trochanter BMD	0,82	*	0,87	****
Regio Trochanter BMD	0,82	*	0,92	****
Inferior Trochanter BMD	0,90	**	0,79	ns
InSight SOS	0,75	ns	0,89	****
InSight BUA	0,80	*	0,89	****
InSight Stiffness Index	0,79	*	0,91	****
SOS ST Adj.	0,70	*	0,77	**
BUA Spongiosa	0,75	ns	0,88	****
SOS Spongiosa	0,90	**	0,82	**
SOS Kortikalis	0,77	*	0,88	****
SOS Spongiosa Adj.	0,93	**	0,90	****
SOS Kortikalis Adj.	0,80	*	0,92	****
Estimated BMD I	0,91	**	0,96	****
Estimated BMD II	0,91	**	0,95	****

Tabelle 21: Einzelvariablen zur Frakturdiskriminierung; Alter als Kovariable in allen Modellen enthalten

Da die Probandinnen in Odense sowohl intracapsuläre als auch per- und subtrochantäre Femurfrakturen aufwiesen, die Kieler Probandinnen durchgehend intracapsuläre Schenkelhalsfrakturen hatten, zeigen die folgenden zwei Tabellen 22 und 23 die Ergebnisse für Odense, wenn jeweils nur eine Frakturlokalisierung mit der Kontrollgruppe verglichen wird. Da nur zwei Frakturen subtrochantär waren, wird für diese Gruppe keine eigene Statistik angegeben.

In Tabelle 22 werden die Variablen von 11 Patientinnen mit intracapsulärer Schenkelhalsfraktur mit den 22 Kontrollen verglichen. In diesem Vergleich ist die beste Frakturdiskriminierung bezogen auf Einzelvariablen mit der BUA Spongiosa möglich ($p < 0,001$). Auch SOS Spongiosa Adj., SOS Kortikalis Adj. und Regio Trochanter BMD ergeben Area Under the Curves von über 0,80. Die AUC der Hip Total BMD ist mit 0,79 etwas niedriger, aber ebenfalls signifikant.

Die größte AUC wird unter Verwendung des zusammengesetzten Wertes Estimated BMD II erreicht. Hier ist die AUC 0,95 ($p < 0,0001$).

Variablen	Odense	
	AUC	P
Alter	0,71	*
Hip Total BMD	0,99	****
Regio Trochanter BMD	0,86	***
Trochanter BMD	0,77	*
Inferior Trochanter BMD	0,72	ns
InSight SOS	0,85	***
InSight BUA	0,86	***
InSight Stiffness Index	0,90	****
SOS Spongiosa Adj.	0,86	***
SOS Kortikalis Adj.	0,87	***
BUA Spongiosa	0,88	***
Estimated BMD I	0,94	****
Estimated BMD II	0,95	****

Tabelle 22: Frakturdiskriminierung zwischen Kontrollgruppe (n=22) und der Gruppe intracapsulärer Schenkelhalsfrakturen (n=11) in Phase II; das Alter ist in allen Modellen enthalten

In Tabelle 23 werden die Daten der 7 pertrochantären Femurfrakturen mit den Daten der Kontrollgruppe verglichen. Dies führt zu einer besseren Frakturdiskriminierung mit der SOS Spongiosa Adj. und BUA Spongiosa ($p < 0,0001$). Die zusammengesetzten Variablen Estimated BMD I und II erreichen AUCs von 0,98 ($p < 0,0001$).

Die Tabelle 24 zeigt die Verteilung innerhalb der Frakturgruppe in Odense, wenn intracapsuläre Schenkelhalsfrakturen und pertrochantäre Femurfrakturen separat betrachtet werden. Hierbei fällt eine ungleiche Verteilung auf: Die Probandinnen mit per- und subtrochantären Frakturen waren älter und erreichten durchgehend niedrigere Werte bei allen Variablen, die zur Frakturdiskriminierung betrachtet werden.

Variablen	Odense	
	AUC	P
Alter	0,83	**
Hip Total BMD	0,99	****
Regio Trochanter BMD	1,00	****
Trochanter BMD	0,99	****
Inferior Trochanter BMD	0,86	°
InSight SOS	0,97	****
InSight BUA	0,95	****
InSight Stiffness Index	0,95	****
SOS Spongiosa Adj.	0,94	****
SOS Kortikalis Adj.	0,99	****
BUA Spongiosa	0,88	***
Estimated BMD I	0,98	****
Estimated BMD II	0,98	****

Tabelle 23: Frakturdiskriminierung zwischen Kontrollgruppe (n=22) und der Gruppe pertrochantärer Femurfrakturen (n=7) in Phase II; Alter in allen Modellen enthalten

Variable	Odense				P
	Intracapsulär (n=11)		Pertrochantär (n=7)		
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
Alter (Jahre)	66,73 ± 8,06		68,71 ± 5,68		ns
BMI (kg/m²)	23,97 ± 3,77		22,06 ± 4,45		ns
Hip Total BMD (g/cm)	0,74 ± 0,09		0,61 ± 0,11		*
Regio Trochanter BMD (g/cm²)	0,46 ± 0,12		0,35 ± 0,11		*
Trochanter BMD (g/cm²)	0,55 ± 0,10		0,44 ± 0,07		*
Inferior Trochanter BMD (g/cm²)	1,66 ± 0,14		1,45 ± 0,28		*
InSight SOS (m/s)	1513,72 ± 24,43		1494,88 ± 20,44		°
InSight BUA (dB/MHz)	92,74 ± 12,28		81,99 ± 14,66		°
InSight Stiffness Index	65,67 ± 13,36		53,24 ± 14,54		°
SOS Spongiosa Adj. (m/s)	1500,55 ± 3,68		1497,57 ± 4,35		ns
SOS Kortikalis Adj. (m/s)	1531,23 ± 5,93		1527,55 ± 6,27		ns
BUA Spongiosa (dB/MHz)	54,10 ± 9,95		52,96 ± 9,07		ns
Estimated BMD I	0,70 ± 0,08		0,63 ± 0,10		°
Estimated BMD II	0,72 ± 0,08		0,65 ± 0,10		°

Tabelle 24: Verteilung der Variablen zwischen intracapsulären Schenkelhals- (n=11) und pertrochantären Femurfrakturen (n=7) in Odense

In Tabelle 25 werden - für eine vollständigere Darstellung - die standardisierten Odds Ratios (sOR) und Konfidenzintervalle (KonfInt) der zur Frakturgruppendifferenzierung geeigneten Einzelvariablen und der zusammengesetzten Variablen Estimated BMD I und II aufgeführt. Die AUC dieser Variablen sind in Tabelle 21 aufgeführt und kommentiert. Die größte signifikante sOR im Fall der Kieler Daten erreicht die Hip Total BMD mit 9,8, gefolgt von der SOS Spongiosa Adj. mit einer sOR von 7,8 ($p < 0,01$), allerdings bei hohen Konfidenzintervallen. Im Odenseer Datensatz erreicht die SOS Spongiosa Adj. eine sOR von 14,4. Estimated BMD I und II erreichen Odds Ratios von 9,6 und 9,3. In Phase II sind auch alle anderen aufgeführten Variablen zur Frakturdiskriminierung höchstsignifikant geeignet. Die größten sOR bei Betrachtung der Gesamtgruppe (Phase I und Phase II gemeinsam) ergeben die Variablen Estimated BMD I und II mit sOR = 5,7 und 5,1 ($p < 0,0001$).

Variablen	Kiel (n=20)			Odense (n=42)			Gesamt (n=62)		
	sOR	P	Konflnt	sOR	P	Konflnt	sOR	P	Konflnt
Hip Total BMD	9,8	**	(1,1-90,0)	4,0	****	(1,5-10,8)	4,8	****	(1,9-11,9)
InSight SOS	1,4	ns	(0,6-2,9)	3,7	****	(1,5-9,6)	2,9	****	(1,4-5,9)
InSight BUA	3,4	*	(0,9-12,6)	4,2	****	(1,6-10,8)	3,8	****	(1,8-8,2)
InSight Stiffness Index	2,6	*	(0,8-8,4)	4,3	****	(1,7-11,2)	3,7	****	(1,8-7,8)
BUA Spongiosa	2,2	ns	(0,7-6,3)	3,2	****	(1,5-6,9)	2,9	****	(1,5-5,3)
SOS Spongiosa Adj.	7,8	**	(1,2-51,5)	3,5	****	(1,5-8,1)	4,1	****	(2,0-8,4)
SOS Kortikalis Adj.	1,9	*	(0,9-4,2)	14,4	****	(1,7-119,1)	4,8	****	(1,7-13,8)
Estimated BMD I	4,1	**	(1,1-14,9)	9,6	****	(1,8-51,8)	5,7	****	(2,2-14,6)
Estimated BMD II	3,5	**	(1,1-11,8)	9,3	****	(1,7-50)	5,1	****	(2,1-12,2)

Tabelle 25: Altersadjustierte standardisierte Odds Ratios

Die Tabelle 26 zeigt die Frakturdiskriminierung durch die adjustierten FemUS-Variablen unter Berücksichtigung der Leg Width oder SOS ST Adj. zwecks Berücksichtigung der interindividuell verschiedenen Muskelmasse. In den Tabellen 27 und 28 wird diese Aufstellung noch einmal für den Odenseer Datensatz gezeigt, in dem die Frakturtypen separat mit der Kontrollgruppe verglichen werden.

Aus allen drei Tabellen ist ersichtlich, dass das Hinzuziehen der Leg Width bzw. SOS ST Adj. zu den adjustierten FemUS-Variablen nicht signifikant zur Verbesserung der Frakturdiskriminierung beiträgt.

Variablen, altersadjustiert	Kiel		Odense	
	AUC	P	AUC	P
SOS Spongiosa Adj., Leg Width	0,91	**/ ns	0,92	****/ ns
SOS Spongiosa Adj., SOS ST Adj.	0,90	**/ ns	0,91	****/ ns
SOS Kortikalis Adj., Leg Width	0,81	*/ ns	0,92	****/ ns
SOS Kortikalis Adj., SOS ST Adj.	0,81	*/ ns	0,93	****/ ns
Hip Total BMD	0,91	**	0,88	**

Tabelle 26: Frakturdiskriminierung nach Adjustierung um Leg Width bzw. SOS ST Adj., Hip Total BMD zum Vergleich

Variablen, altersadjustiert	Odense	
	AUC	P
SOS Spongiosa Adj., Leg Width	0,89	*** / ns
SOS Spongiosa Adj., SOS ST Adj.	0,88	*** / ns
SOS Kortikalis Adj., Leg Width	0,87	**** / ns
SOS Kortikalis Adj., SOS ST Adj.	0,88	**** / ns
Hip Total BMD	0,79	**

Tabelle 27: Odense Kontrollgruppe (n=22) vs. intracapsuläre Schenkelhalsfrakturen (n=11), Hip Total BMD zum Vergleich

Variablen, altersadjustiert	Odense	
	AUC	P
SOS Spongiosa Adj., Leg Width	0,94	**** / ns
SOS Spongiosa Adj., SOS ST Adj.	0,93	**** / ns
SOS Kortikalis Adj., Leg Width	1,00	**** / ns
SOS Kortikalis Adj., SOS ST Adj.	1,00	**** / ns
Hip Total BMD	0,99	****

Tabelle 28: Odense Kontrollgruppe (n=22) vs. pertrochantäre Femurfrakturen (n=7), Hip Total BMD zum Vergleich

In Tabelle 8 wurde gezeigt, dass die Korrelation von Hip Total BMD und FemUS-Variablen durch die Kombination von SOS Spongiosa Adj. und SOS Kortkalis Adj. besser ist als unter Verwendung der Einzelvariablen. Tabellen 29 und 30 sollen prüfen, ob diese Kombinationen auch zur Frakturdiskriminierung Vorteile gegenüber den Einzelvariablen erbringen.

Es zeigt sich, dass bei Kombination der Einzelvariablen die Leg Width sowie die SOS ST Adj. nicht signifikant zur Verbesserung der Modelle beitragen. In der letzten Zeile der Tabellen sollen die gleichen Scangebiete, wie sie in FemUS verwendet wurden, im DXA kombiniert betrachtet werden. Auch dies ergibt kein durchgehend signifikantes Modell.

Variablen, altersadjustiert	Kiel		Odense		Kiel und Odense	
	AUC	P	AUC	P	AUC	P
SOS Spongiosa Adj., SOS Kortikalis Adj.	0,92	**/ ns	0,95	****/ ns	0,91	****/ °
SOS Spongiosa Adj., SOS Kortikalis Adj., Leg Width (#2)	0,92	**/ ns/ ns	0,95	ns/ ****/ ns	0,92	****/ °/ ns
SOS Spongiosa Adj., SOS Kortikalis Adj., SOS ST Adj. (#1)	0,92	**/ ns/ ns	0,95	ns/ ****/ ns	0,92	****/ °/ ns
SOS Spongiosa Adj., SOS Kortikalis Adj., Leg Width, BUA Spongiosa	0,93	**/ ns/ ns/ ns	0,95	ns/ ****/ ns/ *	0,91	****/ °/ ns/ ns
SOS Spongiosa Adj., SOS Kortikalis Adj., SOS ST Adj., BUA Spongiosa	0,95	**/ ns/ ns/ ns	0,95	ns/ ****/ ns/ *	0,92	****/ °/ ns/ ns
Regio Trochanter BMD, Inferior Trochanter BMD	0,91	ns/ **	0,93	****/ ns	0,90	****/ ns

Tabelle 29: Kombinationen mehrerer FemUS- und DXA-Variablen zur Frakturdiskriminierung

#1: Modell entspricht der kombinierten Variable Estimated BMD I

#2: Modell entspricht der kombinierten Variable Estimated BMD II

Variablen, altersadjustiert	Intracapsulär		Pertrochantär	
	AUC	P	AUC	P
SOS Spongiosa Adj., SOS Kortikalis Adj.	0,93	*** / *	1,00	**** / ***
SOS Spongiosa Adj., SOS Kortikalis Adj., Leg Width (#2)	0,94	*** / * / ns	1,00	**** / *** / ns
SOS Spongiosa Adj., SOS Kortikalis Adj., SOS ST Adj. (#1)	0,94	*** / * / ns	1,00	**** / *** / ns
SOS Spongiosa Adj., SOS Kortikalis Adj., Leg Width, BUA Spongiosa	0,93	*** / ° / ns / *	1,00	**** / *** / ns / **
SOS Spongiosa Adj., SOS Kortikalis Adj., SOS ST Adj., BUA Spongiosa	0,93	*** / ° / ns / *	1,00	**** / *** / ns / **
Regio Trochanter BMD, Inferior Trochanter BMD	0,87	*** / ns	1,00	**** / ns

Tabelle 30: Kombination mehrerer FemUS- und DXA-Variablen zur Frakturdiskriminierung für die verschiedenen Frakturtypen der Phase II

#1: Modell entspricht der kombinierten Variable Estimated BMD I

#2: Modell entspricht der kombinierten Variable Estimated BMD II

Tabellen 31 und 32 stellen Kombinationen aus SOS und BMD dar um zu prüfen, ob dies einen Vorteil in Bezug auf die Frakturdiskriminierung erbringt. Dabei wurde für die Knochendichte die Hip Total BMD und für FemUS die Kombinationsparameter Estimated BMD I und II verwendet. Dabei zeigt sich gegenüber der Berechnung allein der Estimated BMD I und II, dass die Hip Total BMD keine zusätzliche Verbesserung erbringt und nicht signifikant in die Modelle eingeht. Eine Ausnahme stellt die Gruppe pertrochantärer Femurfrakturen dar, in die auch die Hip Total BMD signifikant eingeht.

Variablen, altersadjustiert	Kiel		Odense		Kiel und Odense	
	AUC	P	AUC	P	AUC	P
Estimated BMD I, Hip Total BMD	0,92	** / ns	0,95	**** / ns	0,92	**** / ns
Estimated BMD II, Hip Total BMD	0,90	** / ns	0,95	**** / ns	0,92	**** / ns

Tabelle 31: Kombinationen von FemUS- und DXA-Daten

Variablen, altersadjustiert	Intracapsulär		Pertrochantär	
	AUC	P	AUC	P
Estimated BMD I, Hip Total BMD	0,94	****/ ns	1,00	****/ *
Estimated BMD II, Hip Total BMD	0,95	****/ ns	1,00	****/ *

Tabelle 32: Kombinationen von FemUS- und DXA-Daten für die verschiedenen Frakturtypen in Phase II

4 Diskussion

4.1 Klinischer Stand des QUS

Mit einigen quantitativen Ultraschallgeräten ist eine ähnlich gute Frakturvorhersage möglich wie mit einer zentralen DXA-Messung (Hans D et al. 1996). In der OPUS-Studie konnte gezeigt werden, dass die SOS am Kalkaneus gemessen äquivalentes Potential zur Vorhersage bestehender schwerer Wirbelkörperfrakturen ermöglicht, wie die Messung der BMD an lumbaler Wirbelsäule oder proximalem Femur (Barkmann R et al. 2003). Dennoch ist die zentrale DXA derzeit Mittel der Wahl zur Risikoabschätzung für zentrale Frakturen (Kanis JA et al. 2000; Johnell O et al. 2005; Leitlinien DVO 2006). Da aber die Knochenfestigkeit nicht nur von der BMD abhängig ist, kann diese mit der DXA allein nicht vollständig abgeschätzt werden.

Ultraschallparameter werden sowohl von der Masse als auch der Struktur des Knochens beeinflusst: Ex vivo Messungen am proximalen Femur haben gezeigt, dass die SOS - gemessen mit einer zentralen Frequenz von 500 kHz - signifikant ($p < 0,0001$) mit der BMD korrelieren ($R^2 = 0,81 - 0,93$), die BUA ebenso, aber etwas schwächer ($R^2 = 0,61 - 0,75$) (Barkmann R et al. 2007). Demgegenüber stehen Messungen an Würfeln spongioser Knochen, bei denen in verschiedenen Richtungen SOS und BUA bestimmt wurden, wobei sich richtungsabhängig Unterschiede gezeigt haben. Da die Masse der Knochenwürfel konstant und richtungsunabhängig ist, sind diese Unterschiede vermutlich auf die strukturelle Anisotropie zurückzuführen (Njeh CF et al. 2001; Glüer CC et al. 1993). Auch Jones und Mitarbeiter haben gezeigt, dass die BUA neben der Dichte vor allem von der Knochenstruktur beeinflusst wird (Jones PRM et al. 1987). Da die Struktur des Knochens neben dessen Mineralgehalt die Knochenfestigkeit bedingt, haben Ultraschallverfahren generell das Potential, eine genauere Frakturvorhersage zu erlauben, als es mit der Messung der Knochendichte möglich ist. Eine große Einschränkung war dabei bislang, dass die Messungen nur an peripheren Skelettregionen, z.B. dem Kalkaneus möglich waren. Ob die Möglichkeit am proximalen Femur QUS-Parameter zu erheben einen Vorteil gegenüber den oben genannten gängigen Verfahren darstellt, soll in diesem Kapitel erörtert werden. Zunächst werden die Zusammenhänge zwischen FemUS-Variablen und der Knochendichte diskutiert, danach soll die Möglichkeit der Frakturdiskriminierung mit den genannten Variablen erörtert

werden. Abschließend werden die praktischen Erfahrungen mit dem FemUS-Prototyp näher beleuchtet.

4.2 Zusammenhänge zwischen FemUS-Variablen und Knochendichte

Von theoretischen Überlegungen ausgehend sollte eine positive Korrelation zwischen der Knochendichte und der Ultraschallgeschwindigkeit einer Knochenregion bestehen, da die Ausbreitungsgeschwindigkeit einer Ultraschallwelle von der Dichte und Elastizität des Materials abhängig ist. Eine typische SOS für kompakten Knochen ist 3230 - 4040 m/s bei 22 °C, im Knochenmark beträgt sie 1420 - 1485 m/s bei 37 °C (Duck FA, 1990; ICRU-Report, 1998). Je größer das Verhältnis von Knochen zu Mark, desto höher ist die Ultraschallgeschwindigkeit. Dieser Zusammenhang gilt gleichermaßen für die Knochendichte. Auch die BUA korreliert positiv mit der BMD. Sie wird jedoch auch durch Streuungen an Inhomogenitäten beeinflusst, so dass die Knochenstruktur sowie die Messrichtung hier ebenfalls wichtige Determinanten sind (Glüer CC et al. 1993).

Ex vivo konnten diese theoretischen Überlegungen bereits für das proximale Femur bestätigt werden: Bei Untersuchung exzidiierter Leichenfemura konnte ein Zusammenhang zwischen quantitativen Ultraschallvariablen und BMD von $R^2 = 0,81 - 0,93$ ($p < 0,0001$) für die SOS sowie $R^2 = 0,61 - 0,75$ ($p < 0,001$) für die BUA nachgewiesen werden (Barkmann R et al. 2007).

Die im Rahmen dieser Studie durchgeführten Messungen bestätigen diese theoretischen Überlegungen sowie die Ergebnisse der Messungen ex vivo.

Es zeigt sich eine signifikante positive Korrelation zwischen BUA Spongiosa, SOS Spongiosa und SOS Kortikalis (letztere am stärksten korreliert) mit der Hip Total BMD in beiden Datensätzen von $R^2 = 0,36$ bei einem Residuum von 0,133 g/cm² für die BUA Spongiosa, $R^2 = 0,55$ bei einem Residuum von 0,112 g/cm² für die SOS Spongiosa sowie $R^2 = 0,57$ bei einem RMSE von 0,110 g/cm² für die SOS Kortikalis in Phase I sowie $R^2 = 0,23$ und RMSE = 0,111 g/cm² für die BUA Spogiosa, $R^2 = 0,36$ bei einem Residuum von 0,101 g/cm² für die SOS Spongiosa und $R^2 = 0,55$ bei einem RMSE von 0,085 g/cm² für die SOS Kortikalis in Phase II (vgl. Tabelle 4). Der Zusammenhang zwischen SOS sowohl im Bereich der Spongiosa als auch der Kortikalis mit der Hip Total BMD ist also größer als bei

Verwendung der BUA Spongiosa, was auch in den Ex-Vivo-Messungen beobachtet wurde. Die Korrelation zwischen SOS Spongiosa und Hip Total BMD ist bei den 42 Probandinnen in Odense schwächer als bei den 20 Probandinnen in Kiel, aber dennoch signifikant auf einem Niveau von $p < 0,001$.

Bei der DXA bezieht sich die gemessene Dichte nur auf den Knochen - Weichgewebe wie Fett und Muskulatur können großteilig herausgerechnet werden (siehe Kapitel 2.1). Das impliziert, dass die Korrelationen stärker würden, wenn auch in den FemUS-Variablen der Einfluss der Weichgewebe um den Knochen berücksichtigt würde. Ein Versuch, das Fettgewebe in der Auswertung zu berücksichtigen, stellen die Variablen SOS Spongiosa Adj. und SOS Kortikalis Adj. dar (siehe Kapitel 2.2.3.d). Unter Verwendung dieser Variablen kommt es zu einer Steigerung des Bestimmtheitsmaßes bei Verringerung der Residuen v.a. in Phase II - vor allem im Bereich der Spongiosa. Nach Adjustierung wird auch für diesen Messbereich ein R^2 von 0,57 bei Verringerung des RMSE von 0,101 g/cm² auf 0,082 g/cm² ($p < 0,0001$) erreicht. Die Verbesserung der Korrelationen zwischen der Hip Total BMD und der SOS Spongiosa durch die Adjustierung (zum Verfahren siehe Kapitel 2.2.3.c, Abbildung 17) lässt vermuten, dass dieses Verfahren tatsächlich zu einer Berücksichtigung des Weichgewebes führt. Jedoch stellt sich die Frage, warum die Adjustierung in Phase II insbesondere für die SOS Spongiosa so deutlich stärkere Verbesserungen erbringt als in Phase I. Zunächst ist festzustellen, dass die Korrelation zwischen der Hip Total BMD und der SOS Spongiosa in Odense mit $R^2 = 0,36$ unter der in Kiel mit $R^2 = 0,55$ liegt und nach Adjustierung auf nahezu vergleichbare Werte ($R^2 = 0,64$ in Kiel und 0,57 in Odense) angehoben wird. Beim Vergleich der Daten beider Phasen zeigt sich, dass die Leg Width der Probandinnen in Phase I größer ist als in Phase II, woraus in Phase II eine relativ längere Vorlaufstrecke resultiert. Möglicherweise profitiert die Phase II daher stärker von der Adjustierung, da hierbei die im Vergleich zu den Kieler Daten längere Vorlaufstrecke berücksichtigt wurde. Dieser These widerspricht die Tatsache, dass die Korrelation der Hip Total BMD mit der SOS Kortikalis Adj., bei der die Adjustierung in gleicher Weise durchgeführt wurde wie bei der SOS Spongiosa Adj., nicht im selben Maße gesteigert wird wie die Korrelation zwischen Hip Total BMD und der SOS Spongiosa, wobei hier die gleichen Vorlaufstrecken vorliegen. Jedoch liegt auch im Fall der SOS Kortikalis die Steigerung der Bestimmtheitsmaße mit $R^2 = 0,55$ vor und $R^2 = 0,62$ nach Adjustierung bei Verringerung der RMSE um 0,08 g/cm² über der in Phase I, in der lediglich eine minimale

Steigerung des Bestimmtheitsmaßes von 0,01 bei konstantem RMSE erreicht wird. Eine endgültige Erklärung für das bessere Funktionieren der Adjustierung in Phase II im Fall der SOS Spongiosa gegenüber der SOS Kortikalis und gegenüber beiden Variablen in Phase I steht also derzeit noch aus.

Die Auswirkung der Adjustierung um Vorlaufstrecke und Fettgewebe der SOS Spongiosa wird in den Abbildungen 19 bis 20 verdeutlicht. Aus diesen Abbildungen sowie den deskriptiven Daten in den Tabellen 2 und 3 geht hervor, dass die SOS Spongiosa nach Adjustierung insgesamt kleinere Werte erreicht als vor Adjustierung. Dies erklärt sich aus der Methode der Adjustierung (vgl. Kapitel 2.2.3.c), da hierbei die Vorlaufstrecken im Wasserbad rechnerisch wie Fettgewebe behandelt werden, was insgesamt in einer Verkleinerung der Werte für die adjustierte Ultraschallgeschwindigkeit zwischen den Ultraschallwandlern resultiert. Dies bezieht sich auch auf die SOS Kortikalis, was ebenfalls den deskriptiven Tabellen 2 und 3 zu entnehmen ist.

Im nächsten Schritt wurde versucht, zusätzlich zur Fettgewebsadjustierung die Muskulatur in den Berechnungen zu berücksichtigen. Hierzu wurden zwei Methoden getestet: Einbeziehen der Beinbreite (Leg Width) oder der Schallgeschwindigkeit im Weichgewebe (SOS ST Adj.). Wenn davon ausgegangen wird, dass unter Verwendung der adjustierten Ultraschallvariablen (durch den Anhang -Adj. gekennzeichnet) bereits die Vorlaufstrecke sowie das Fettgewebe berücksichtigt wurde und dass die Knochendicke interindividuell relativ konstant ist, sollten sowohl die Leg Width als auch die SOS ST Adj. vor allem durch die Menge an Muskulatur im Bereich des Oberschenkels beeinflusst werden. Die Verwendung von Modellen, in denen die adjustierte Variable SOS Spongiosa Adj. mit Leg Width oder SOS ST Adj. kombiniert wird ergibt nur minimale Veränderungen der Korrelationen mit der Hip Total BMD sowie der Residuen. Bei bisher gängigen QUS-Geräten war der Einfluss von Weichgeweben nie derart wichtig wie am Femur, da die gemessenen Scanregionen wie der Kalkaneus oder die Fingerphalangen von vergleichsweise wenig Weichgewebe umgeben sind. Insbesondere am Kalkaneus besteht das umgebende Gewebe nur aus Haut und subkutanem Fett. Muskulatur kommt im lateralen Strahlengang nicht vor. Daher ist FemUS das erste QUS-Gerät, bei dem notwendig ist, sich mit Möglichkeiten zur Berücksichtigung dieser großen Weichgewebsschichten zu beschäftigen. Ein direkter Vergleich der in dieser Studie verwendeten Verfahren mit anderen etablierten Verfahren aus der Literatur ist somit nicht möglich.

Die im FemUS ausgewerteten Regionen sind im Vergleich zur Hip Total BMD kleiner. Die Spongiosawerte beziehen sich auf eine Fläche von 14 x 14 mm, der ausgewertete Bereich in der Kortikalis ist noch kleiner. Zu bedenken ist, dass eine ausschließliche Betrachtung der Schallgeschwindigkeit innerhalb der Spongiosa in vivo nicht möglich ist, da die Ultraschallwelle beim anterior-posterioren Durchlauf immer auch die prä- und postspongiöse Kortikalis durchläuft. Da die Hip Total BMD gegenüber der FemUS-Regionen einen größeren Bereich umfasst, der sowohl aus überwiegend Spongiosa als auch im Randbereich aus Kortikalis besteht, wurden FemUS-Modelle berechnet, die sowohl die SOS Spongiosa Adj. als auch die SOS Kortikalis Adj. einbeziehen. Zusätzlich wurden in die Modelle die von der Dicke der Muskulatur beeinflussten Variablen Leg Width und SOS ST Adj. einbezogen.

Diese Modelle (Tabelle 8) ergeben die höchsten erreichten Zusammenhänge mit der Hip Total BMD. Die Benutzung der SOS ST Adj. ist in Kiel besser als die Leg Width, in Odense besteht diesbezüglich kein Unterschied. Die Bestimmtheitsmaße liegen für SOS Spongiosa Adj. zusammen mit SOS Kortikalis Adj. ohne weitere Korrekturen bei $R^2 = 0,70 - 0,73$, wobei beide Variablen signifikant in das Modell eingehen. Die Residuen sind mit 0,070 bis 0,088 g/cm² kleiner als bei Verwendung der Einzelvariablen. Die zusätzliche Verwendung der Leg Width oder SOS ST Adj. führt zu geringen Verbesserungen gegenüber einer Messung ohne Berücksichtigung der Muskelmasse, diese Variablen gehen aber nicht signifikant in die Modelle ein. In der Frakturgruppe in Odense (Tabelle 9) führt die SOS ST Adj. zu einer signifikanten Steigerung der Korrelation mit der Hip Total BMD von $R^2 = 0,58$ auf $R^2 = 0,71$ bei Verringerung des Residuums von 0,075 auf 0,065 g/cm². Die Benutzung der Leg Width statt der SOS ST Adj. führt zwar auch zu einer geringgradigen Verbesserung des Bestimmtheitsmaßes und des Residuums, diese Variable ist in dem Modell jedoch nicht signifikant. Dass der Parameter SOS ST Adj. in diesem Modell besser zur Steigerung der Zusammenhänge zwischen FemUS-Variablen und Hip Total BMD beiträgt als die Leg Width kann daran liegen, dass diese Variable nicht vom Fettgewebe beeinflusst wird, da es sich - wie bei der SOS Spongiosa Adj. und SOS Kortikalis Adj. - um fettgewebsadjustierte Werte handelt. Bei der Leg Width handelt es sich hingegen um die Beindicke in der Scanregion, die sowohl von Fettgewebe als auch von Muskelgewebe beeinflusst wird.

In der Frakturgruppe in Odense ist der BMI mit 23,8 kg/m² gleich groß wie in der Frakturgruppe der Phase I, allerdings sind die Probandinnen in Odense durchschnittlich zehn Jahre jünger. Da die Muskelmasse mit zunehmendem Alter in der Regel abnimmt kann

angenommen werden, dass die Odenseer Probandinnen bei gleichem Gewicht verhältnismäßig mehr Muskulatur aufweisen. Dies würde allerdings die Vermutung nahe legen, dass die Korrelationen zwischen FemUS-Variablen und Hip Total BMD mittels SOS ST Adj. dieser Gruppe besser gelingen sollten, als mittels Leg width, was wie in Tabelle 8 ersichtlich nicht der Fall ist. Insgesamt drückt sich der Einfluss der Adjustierung um das Fettgewebe und die Vorlaufstrecke sehr deutlich durch eine Steigerung des R^2 und Verringerung der Residuen in beiden Gruppen sowohl bezüglich SOS Kortkalis als auch SOS Spongiosa (Tabelle 4 und Tabelle 5) aus. Der Einfluss der Variablen SOS ST Adj. und Leg Width zur Berücksichtigung der Muskulatur ist hingegen geringer. Die Korrelationen zwischen den Modellen der Tabellen 8 und 9 mit SOS Spongiosa Adj., SOS Kortikalis Adj. und wahlweise einem der Muskelvariablen mit der Hip Total BMD sind nur wenig schwächer als bei den oben angeführten Ex-Vivo-Messungen, bei denen das Bestimmtheitsmaß 0,81 - 0,93 betrug (Barkmann R et al. 2007). Eine mögliche Erklärung für den Unterschied zwischen den Ex-Vivo- und diesen In-Vivo-Messungen ist, dass bei den Ex-Vivo-Messungen eine größere ROI benutzt wurde, die der ROI die für die Hip Total BMD verwendet wird näher kommt. Andere In-Vivo-Messungen, bei denen der Zusammenhang zwischen Knochendichte und QUS-Variablen innerhalb einer Skelettregion untersucht wurden, erreichten vergleichbare Korrelationen: Nishimura und Mitarbeiter haben QUS- und BMD-Messungen bei 630 Frauen am Kalkaneus durchgeführt. Dabei wurde eine Korrelation von $R = 0,68$ erreicht (Nishimura Y et al. 2001). Ähnlich hohe Korrelationskoeffizienten wurden in einer Studie von Graafmans und Mitarbeitern gezeigt, welche QUS-Messungen am Kalkaneus sowie DXA-Messungen an Kalkaneus, Femur und Wirbelsäule durchgeführt haben. Die Korrelationskoeffizienten zwischen SOS und BMD am Kalkaneus erreichten $R = 0,76$, bei Vergleich der Messergebnisse verschiedener Skelettregionen, in diesem Fall SOS vom Kalkaneus und BMD an Femur oder lumbaler Wirbelsäule wurden hingegen nur geringere Korrelationskoeffizienten von $R = 0,37 - 0,57$ erreicht (Graafmans WC et al. 1996). Mészáros und Mitarbeiter fanden zwischen QUS-Messungen und der Knochendichte innerhalb des Kalkaneus Pearsons Korrelationskoeffizienten von 0,35 bis 0,72, je nach verwendetem QUS-Parameter (Mészáros S et al. 2006). Die mit FemUS erreichten Werte sind also durchaus vergleichbar mit den in der Literatur beschriebenen Korrelationen zwischen BMD und SOS, wenn gleiche Skelettregionen miteinander verglichen werden. Da sich die genannten Korrelationen zwischen BMD und SOS aus der Literatur auf Skelettregionen mit

deutlich dünnerem Weichteilmantel als beim proximalen Femur beziehen, in dieser Studie aber nach Weichteilkorrektur vergleichbar hohe Zusammenhänge zwischen der gemessenen Knochendichte und der SOS erreicht wurden liegt die Vermutung nahe, dass die benutzten neuen Verfahren der Weichteilkorrektur funktionieren. Allerdings sind die Korrekturwirkungen zwischen Phase I und II nicht ganz einheitlich, womöglich auf Grund geringer Fallzahlen. Weitere Analysen bzw. Verfeinerungen wären hier wünschenswert.

Die Annahme, dass die Verwendung gleicher ROIs in DXA und FemUS - wie bei den zitierten Ex-Vivo-Messungen durch Barkmann et al. 2007 verwendet wurden - die besten Korrelationen erbringen sollte, hat zu den Untersuchungen der Zusammenhänge zwischen der SOS Spongiosa Adj. mit Leg Width bzw. SOS ST Adj. und der Trochanter BMD bzw. Regio Trochanter BMD geführt, da es sich hierbei um gleiche Regionen innerhalb des Trochanter major handelt (zur Definition dieser Variablen siehe Kapitel 2.2.1.d). In Phase I führte die Verwendung der Trochanter BMD statt der Hip Total BMD zu einer Steigerung des R^2 von 0,64 - 0,65 auf 0,66 - 0,67 bei Verbesserung des Residuums von 0,191 - 0,104 g/cm² auf 0,081 - 0,083 g/cm², in Phase II war R^2 konstant bei 0,57 - 0,59 bei Verringerung der Residuen auf 0,074 - 0,075 g/cm². Die Verwendung der Intertrochanter BMD hingegen führte zu einer Steigerung der Residuen ohne Verbesserung der Korrelationen. Die Benutzung der Regio Trochanter BMD, also einer Region von 14 x 14 mm Fläche innerhalb des Trochanter major in der gleichen Region wie die SOS Spongiosa führte zu einer Steigerung der Korrelation in Phase I im Vergleich zur Hip Total BMD von 0,64 - 0,65 auf 0,72 - 0,74 bei Verringerung der RMSE von 0,101 - 0,104 g/cm² auf 0,092 - 0,095 g/cm². In Phase II konnten dagegen nur minimale Veränderungen der Bestimmtheitsmaße bei Steigerung der Residuen beobachtet werden. Die Untersuchung der Zusammenhänge zwischen der SOS Kortikalis Adj. und der Inferior Trochanter BMD, beides Regionen in der Kortikalis unterhalb des Trochanter minor des Femurs, zeigte eine schwächere Korrelation als unter Verwendung der SOS Spongiosa Adj. und Hip Total BMD. Darüber hinaus verdoppelt sich das Residuum. Bei Verwendung der Inferior Trochanter BMD Max anstatt der Inferior Trochanter BMD werden noch größere Residuen erreicht. Möglicherweise sind diese sehr kleinen Regionen zu inkonstant. Die Struktur des proximalen Femurs ist außerdem insbesondere im intertrochantären Bereich sehr heterogen. Hinzu kommt vor allem im Bereich der Kortikalismessungen eine starke Abhängigkeit vom Grad der Rotation des Beines, da hier bereits geringe Veränderungen der Beinrotation zu großen Veränderungen der Messregion

führen können.

Um die Heterogenität des Femurs zu berücksichtigen wäre es ein geeigneterer Ansatz für eine bessere Vergleichbarkeit zwischen Hip Total BMD und QUS-Variablen, die ROI im FemUS auf die komplette Femurmetaphyse auszuweiten, anstatt die Region im DXA zu verkleinern. Ein Schwachpunkt in unserer Studie ist somit die Verwendung der kleinen ROIs im Femur. Der Versuch die Korrelation durch Verwendung ebenso kleiner Regionen im DXA zu verbessern gelang nicht - hier kam es zu großen Steigerungen der Residuen. Wahrscheinlich leidet bei Verkleinerung der ROI im DXA die Messgenauigkeit und es ist schwer sicherzustellen, dass wirklich exakt die gleichen Regionen im Femur mit DXA und FemUS verwendet werden. Probleme bei der Lagerung der Probandinnen in Bezug auf die Beinrotation machen sich bei der Messgenauigkeit insbesondere bei Verwendung von Messregionen aus der Kortikalis deutlich bemerkbar. Optimal erscheint die Benutzung einer ROI des gesamten proximalen Femurs für die bestmögliche FemUS-Auswertung. Dies war bisher wegen sehr schwieriger Signalanalysen nicht möglich.

SOS Kortikalis Adj. (Guided Wave) beeinflussende Variablen

Messungen von Moilanen und Mitarbeitern, die sich auf axiale Messungen der Guided Wave SOS an langen Röhrenknochen beziehen zeigten, dass die Guided Wave SOS neben der Knochendichte maßgeblich von der Dicke der Kortikalis beeinflusst wird. Die anatomische Situation ist bei transversaler Messung des proximalen Femurs zwar anders, die Ausbreitung der Guided Waves folgt jedoch theoretisch den gleichen Gesetzen (Moilanen P 2008). Bei transversalen Ex-Vivo-Messungen der SOS Kortikalis an Fingerphalangen konnten signifikante Zusammenhänge zwischen Geometrieparametern wie der kortikalen Fläche und der Porosität sowie der Knochendichte mit der SOS Kortikalis gefunden werden (Sakata S et al. 2004). Auch in vivo wurden an Fingerphalangen Zusammenhänge zwischen der SOS Kortikalis und der kortikalen Fläche gefunden (Barkmann R et al. 2000). Der positive Zusammenhang zwischen Kortikalisdicke und SOS der Guided Waves scheint am proximalen Femur ebenfalls gegeben zu sein: Die Kortikalisdicke zeigt im Fall der Daten in Kiel einen positiven Trend, in der Gesamtgruppe in Odense liegt R^2 bei 0,20 ($p < 0,01$) bei Residuen von 0,091 bzw. 0,070 mm. Dies bezieht die Kontrollgruppe mit ein, bei der die DXA- und FemUS-Messungen an kontralateralen Femura durchgeführt wurden. Bei ipsilateralen Messungen innerhalb der Frakturgruppe in Odense werden signifikante Korrelationen

zwischen Kortikalisdicke und der SOS Kortikalis Adj. von $R^2 = 0,37$ bei einem Residuum von 0,061 mm ($p < 0,01$) erreicht, wobei hier eine Gruppengröße von 20 Probandinnen vorliegt gegenüber 42 Probandinnen in der Gesamtgruppe. Zwischen der SOS Kortikalis Adj. und der Shaft Width besteht anscheinend kein Zusammenhang.

Auch die positiven Zusammenhänge zwischen der Guided Wave SOS und der Knochendichte treffen für das proximale Femur ebenfalls zu: Es bestehen positive signifikante Korrelationen zwischen allen gemessenen Knochendichtevariablen und der SOS Kortikalis Adj. Dabei fällt jedoch auf, dass die größten Bestimmtheitsmaße und gleichzeitig geringsten Residuen mit der Hip Total BMD erreicht werden. Nur in der Frakturgruppe in Odense mit $n = 20$ Probandinnen ist die Korrelation zwischen Shaft BMD - einer Variable die unterhalb des Trochanter minor bestimmt wurde und damit hauptsächlich durch kortikalen Knochen beeinflusst wird - und SOS Kortikalis Adj. größer als bei Verwendung der Hip Total BMD. Insbesondere die direkt innerhalb der Kortikalisaußenränder bestimmten Variablen Inferior Trochanter BMD und Inferior Trochanter BMD Max erreichen geringere Bestimmtheitsmaße als bei Verwendung der Hip Total BMD. Die Bestimmtheitsmaße zwischen der Inferior Trochanter BMD der Gesamtgruppe in Odense mit der SOS Kortikalis Adj. sind mit 0,17 am geringsten. Bei Betrachten der Frakturgruppe in Odense - bei der Daten ipsilateraler Messungen vorliegen - wird ein R^2 von 0,33 erreicht, was jedoch noch unter den Werten des Kieler Datensatzes liegt. Zur besseren Vergleichbarkeit mit dem Kieler Datensatz wurden die Zusammenhänge zwischen Inferior Trochanter BMD und Inferior Trochanter BMD Max mit der SOS Kortikalis auch für intracapsuläre Schenkelhalsfrakturen bestimmt. Die Bestimmtheitsmaße ändern sich dadurch nur wenig, jedoch liegt vermutlich durch die kleinere Fallzahl von $n = 11$ nur ein Trend ($p < 0,1$) vor, weshalb es sinnvoller erscheint, die Frakturgruppe gesamt mit allen 20 Probandinnen trotz der Unterschiede der Frakturtypen zu betrachten. Insgesamt bestätigen die Ergebnisse, dass die SOS der Guided Waves auch am Femur von der Kortikalisdicke und der Knochendichte beeinflusst werden. Um zu klären, ob die Cortex Width den Zusammenhang zwischen Hip Total BMD oder regionalen Knochendichtevariablen und SOS Kortikalis Adj. noch verstärkt wurden Modelle zur Vorhersage der SOS Kortikalis Adj. mittels der Knochendichtevariablen und der Cortex Width berechnet. Dabei fällt auf, dass die Cortex Width nicht signifikant in die Modelle eingeht. Das legt die Vermutung nahe, dass der Einfluss den die Cortex Width auf die SOS Kortikalis Adj. hat bereits durch die Knochendichte wiedergegeben wird, für die die Dicke

der Kortikalis insbesondere im Schaftbereich, in dem sich keine Spongiosa befindet, eine Rolle spielt. Das zeigt sich auch in einer signifikanten positiven Korrelation zwischen der Cortex Width und der Hip Total BMD in beiden Datensätzen.

Bei Vergleich der Einflüsse der Inferior Trochanter BMD und Inferior Trochanter BMD Max mit der SOS Kortikalis Adj. zwischen den Datensätzen Kiel und der Frakturgruppe in Odense fällt auf, dass die Bestimmtheitsmaße in Kiel deutlich größer sind. Daher stellt sich die Frage, ob dies an der SOS Kortikalis Adj. oder an den regionalen Knochendichtevariablen liegt. Dazu wurden Bestimmtheitsmaße zwischen diesen Variablen und der Hip Total BMD berechnet. Dabei korrelieren die Inferior Trochanter BMD und Inferior Trochanter BMD Max in Odense deutlich schlechter mit der Hip Total BMD, als diese Variablen in Kiel oder alle anderen Variablen in beiden Datensätzen. Dies legt die Vermutung nahe, dass die schlechteren Korrelationen mit der SOS Kortikalis Adj. an den Knochendichtevariablen Inferior Trochanter BMD und Inferior Trochanter BMD Max liegen und nicht an der SOS Kortikalis Adj. Eine Schwierigkeit bei Bestimmung dieser Variablen war die Abhängigkeit von der Pixelung der DXA-Software sowie für die Variable Inferior Trochanter BMD der in der zweidimensionalen Darstellung vorherrschende fließende Übergang von kortikalem Knochen in Endomedullarkanal bzw. Spongiosa. Das erklärt die Ungenauigkeit dieser Variablen gegenüber der Shaft BMD oder der von der DXA-Software maschinell bestimmten DXA-Regionen. Hinzu kommt, dass die zweidimensionale Messung im Bereich der Kortikalis sehr stark durch die Beinrotation beeinflussbar ist, was die Interpretation von Variablen in dieser Region zusätzlich erschwert.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein positiver Zusammenhang zwischen Knochendichte und FemUS-Parametern - sowohl für die BUA Spongiosa als auch für SOS Spongiosa und SOS Kortikalis - besteht. Die SOS Kortikalis Adj. korreliert außerdem mit der Dicke der Femurkortikalis. Die Kombination der fettgewebsadjustierten FemUS-Variablen SOS Spongiosa Adj. plus SOS Kortikalis Adj. mit der Leg Width als Muskelkorrektur erreicht vergleichsweise hohe Bestimmtheitsmaße mit der Hip Total BMD trotz der erschwerten Situation durch die großen Weichteilmäntel. Dennoch bleibt eine Differenz zu den Werten ex vivo. Der Umgang mit den Weichgeweben, also die Adjustierung der Ultraschallvariablen zur Berücksichtigung des Fettgewebes sowie die Benutzung der Leg Width oder SOS ST Adj. zur Berücksichtigung des Muskelgewebes erscheint in der Theorie

plausibel und bestätigt sich praktisch durch Verbesserung der Korrelationen mit der BMD auf Werte, die mit denen anderer Autoren, die BMD und SOS in Skelettregionen mit geringem Weichteilmantel verglichen haben, gefunden wurden.

4.3 Frakturdiskriminierung

Da es sich bei der Knochendichtemessung derzeit um das Verfahren der Wahl zur Frakturrisikoeinschätzung handelt (Leitlinien DVO 2006), ist eine gute Abschätzung der Knochendichte mittels FemUS-Variablen ein wichtiges Ziel. Das primäre Ziel jedoch ist, unabhängig von der DXA-Messung eine eigenständige Frakturrisikoabschätzung mittels FemUS-Variablen zu erreichen.

Die altersadjustierte Hip Total BMD erlaubt in beiden Datensätzen eine gute Frakturdiskriminierung, was sich sowohl in der AUC in Tabelle 21 als auch der sOR in Tabelle 25 ausdrückt. Die Verwendung kleinerer Regionen in der DXA, wie z.B. die Trochanter BMD oder Inferior Trochanter BMD verschlechtern die Frakturdiskriminierung. Nur im Fall der Regio Trochanter BMD im Odenseer Datensatz ist die Frakturdiskriminierung tendenziell noch etwas besser als mittels Hip Total BMD. Eine Vermutung für dessen Ursache ist, dass in Odense auch per- und subtrochantäre Femurfrakturen in die Frakturgruppe eingehen, bei denen die Frakturlinie zwischen Trochanter major und Trochanter minor oder im Falle der subtrochantären Frakturen inferior der Trochanterebene verläuft. Die Messregion der Regio Trochanter BMD liegt innerhalb des Trochanter major und folglich genau in der Frakturregion, was möglicherweise zu dem etwas besseren Ergebnis bezüglich der Frakturdiskriminierung mittels Regio Trochanter BMD gegenüber der Hip Total BMD geführt haben könnte. Diese These muss aus zwei Gründen verworfen werden: Einerseits, da die Messung der SOS Spongiosa Adj., die in der gleichen Region wie die Regio Trochanter BMD im Trochanter major durchgeführt wurde im Vergleich mit dem Kieler Datensatz, in dem ausschließlich intracapsuläre Schenkelhalsfrakturen vorkommen schlechter ausfällt, andererseits da die Regio Trochanter BMD auch beim Vergleich der intracapsulären Schenkelhalsfrakturen mit der Kontrollgruppe eine höhere AUC erreicht als die Hip Total BMD (siehe Tabelle 22).

Um den Einfluss der unterschiedlichen Frakturtypen im Odenseer Datensatz genauer zu beleuchten, wurden getrennte Berechnungen der AUC intracapsulärer Schenkelhalsfrakturen und pertrochantärer Femurfrakturen - jeweils verglichen mit der Kontrollgruppe -

durchgeführt. Da nur zwei subtrochantäre Femurfrakturen vorkamen, wurde wegen zu geringer Gruppengröße für diese keine getrennte Berechnung durchgeführt. Der Vergleich pertrochantärer Femurfrakturen ($n = 7$) mit der Kontrollgruppe zeigt sehr große AUCs für SOS Kortikalis Adj., Hip Total BMD, Regio Trochanter BMD, die Variablen Estimated BMD I und II sowie die Insight-Variablen Insight SOS, Insight BUA und Insight Stiffness Index. Die deskriptive Gegenüberstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen der Untergruppen der einzelnen Frakturtypen in Tabelle 24 zeigt, dass die Probandinnen mit pertrochantärer Femurfraktur älter waren und eine um $0,10 \text{ g/cm}^2$ geringere Hip Total BMD hatten. Auch alle anderen Variablen zur Frakturdiskriminierung weisen in der Gruppe der pertrochantären Femurfrakturen geringere Werte auf und führen zu etwas besseren Ergebnissen bezüglich der Diskriminierung mit der Kontrollgruppe. Diese Beobachtungen decken sich mit der theoretischen Überlegung, dass für eine pertrochantäre Femurfraktur auf Grund der intertrochantär vorliegenden größeren Umfänge im Vergleich zum Femurhals entweder größere zur Fraktur führende Energien oder bei gleicher Energie ein instabilerer Knochen vorliegen muss. Laut Schmidmaier und Mitarbeitern ist der Altersdurchschnitt bei Frauen mit pertrochantären Femurfrakturen fünf Jahre höher als bei intracapsulären Schenkelhalsfrakturen (Schmidmaier G et al. 2007). Diese Tendenz zeigt sich auch in unserer Studie, in der der Altersunterschied in Phase II zwei Jahre beträgt und macht deutlich, dass die Unterscheidung des Frakturtypus für unsere Studie zur Vergleichbarkeit mit den Daten der Phase I wichtig ist. Ein Nachteil dabei ist die dadurch sinkende Anzahl an Probandinnen, was die Wahrscheinlichkeit des Auftretens zufallsbedingter Fehler steigert. Bei Betrachtung der Gruppe intracapsulärer Schenkelhalsfrakturen aus Phase II zwecks besserer Vergleichbarkeit mit Phase I fällt auf, dass die Hip Total BMD mit einer AUC von 0,79 schlechter abschneidet als die QUS-Variablen. Die größte AUC erreicht die Estimated BMD II.

Die Benutzung des QUS am Kalkaneus (InSight SOS, InSight BUA und InSight Stiffness Index) ermöglicht in Phase II bei Betrachtung beider Frakturtypen eine Frakturdiskriminierung die so gut ist wie die DXA, in Kiel hingegen erreichen diese Variablen kleinere AUCs als die DXA- oder FemUS-Variablen. Es besteht eine gute Datenlage, die zeigt, dass QUS-Verfahren am Kalkaneus eine Vorhersage zentraler Frakturen wie des proximalen Femurs ermöglichen (Bauer DC et al. 1997; Glüer CC et al. 2004; Hans D et al. 1996). Zum Teil werden Frakturen via QUS am Kalkaneus sogar besser diskriminiert als mit zentralen DXA-Messungen (Frediani B et al. 2006). Die eigenen Ergebnisse bei den

Probandinnen aus Odense decken sich mit den zitierten Untersuchungen: Mit Hilfe des Insight Stiffness Index ist eine tendenziell etwas bessere Frakturdiskriminierung in Phase II möglich als mit der Hip Total BMD. Bei den 20 Probandinnen aus Kiel ist dies nicht der Fall hierbei handelt es sich aber auch um ausschließlich intracapsuläre Schenkelhalsfrakturen. Aus der Literatur ist bekannt, dass die Frakturdiskriminierung mit QUS-Verfahren am Kalkaneus vor allem für pertrochantäre Femurfrakturen gut funktioniert. Die scheinbar deutlich bessere Frakturdiskriminierung in unserer Studie bei Betrachtung pertrochantärer Femurfrakturen gegenüber intracapsulären Schenkelhalsfrakturen mit allen InSight-Variablen sowie den DXA- und FemUS-Variablen deckt sich also mit den Ergebnissen anderer Autoren (vgl. Tabellen 22 und 23): Schott AM und Mitarbeiter zeigten 2005, dass pertrochantäre Femurfrakturen mit allen Kalkaneus-QUS-Variablen sowie der BMD im Femurhals, dem Trochanter sowie der Ganzkörper-BMD besser vorhersagbar waren, als Frakturen des Femurhalses (Schott AM et al. 2005). Bereits 1998 konnte gezeigt werden, dass Frauen mit pertrochantären Femurfrakturen älter waren als mit Frakturen des Femurhalses und dass die Trochanter BMD ein besserer Prediktor für pertrochantäre Femurfrakturen ist als für Schenkelhalsfrakturen (Schott AM et al. 1998). Pulkkinen beobachtete 2008, dass sich pertrochantäre Femurfrakturen besser aus der Trochanter BMD erklären lassen als Schenkelhalsfrakturen, bei denen die Knochengeometrie wie die Länge des Femurhalses zusätzlich eine große Rolle zu spielen scheinen (Pulkkinen P et al. 2008). Diese Studien sowie die eigenen Ergebnisse zeigen also wie wichtig es ist, die unterschiedlichen Frakturtypen bei Interpretationen zu beachten, wobei die dadurch kleineren Fallzahlen von z.B. nur sieben pertrochantären Frakturen eine Einschränkung bezüglich der Aussagekraft darstellen.

Für die BUA Spongiosa scheint kein Unterschied in der Potenz zur Frakturvorhersage der einzelnen Frakturtypen zu bestehen, sie ergibt bei beiden Frakturtypen in Phase II eine gleichwertige Frakturdiskriminierung. Im Kieler Datensatz erlaubt die BUA Spongiosa keine signifikante Frakturdiskriminierung. Allerdings wurde die BUA Spongiosa nicht weiter bearbeitet und es wurden in dieser Studie keinerlei Adjustierungen für diese Variable vorgenommen. Eines der Ziele für die Zukunft ist es, diese Variable weiter zu verbessern um dadurch einen eventuellen Zusatznutzen in der Frakturdiskriminierung zu erhalten.

In Phase II diskriminiert die SOS Kortikalis Adj. Frakturen sehr gut, es werden sogar höhere AUCs erreicht als mit der Hip Total BMD - sowohl bei Betrachtung der Gesamtgruppe als auch bei Gegenüberstellung nur intracapsulärer Schenkelhalsfrakturen gegen die

Kontrollgruppe. In Phase I ist mit den Messungen der SOS innerhalb der Kortikalis inferior des Trochanter minor keine so gute Frakturdiskriminierung möglich. Hier ist lediglich eine AUC von 0,80 zu beobachten. Dies zeigt, dass die SOS Kortikalis Adj. evtl. noch weiter verbessert werden muss, um konstant gut zur Frakturdiskriminierung herangezogen werden zu können.

Eine demgegenüber einheitlich sehr gute Frakturdiskriminierung ist mit der SOS Spongiosa Adj. möglich: Sowohl in Phase I als auch in Phase II der Studie erreicht die SOS Spongiosa Adj. höhere Werte als die Hip Total BMD. Dies gilt für die Area Under the Curves auch dann, wenn in Phase II nur intracapsuläre Schenkelhalsfrakturen berücksichtigt werden.

Eine weitere Verbesserung der Frakturdiskriminierung gegenüber der SOS Spongiosa Adj. ist nur durch die Kombinationsparameter Estimated BMD I und II möglich. In Phase II ergibt dies den Diskriminator mit der höchsten Area Under the Curve, auch wenn nur intracapsuläre Schenkelhalsfrakturen berücksichtigt werden. In Kiel kommt es durch die Kombinationsvariablen zu einer Verschlechterung der Frakturdiskriminierung, was daran liegt, dass die Variablen Estimated BMD I und II neben der SOS Spongiosa Adj. und der Leg Width oder SOS ST Adj. auch aus der SOS Kortikalis Adj. besteht, die in Kiel vergleichsweise gering zur Frakturdiskriminierung beigetragen hat. Dennoch sind die Variablen Estimated BMD I und II in beiden Phasen gute signifikante Frakturdiskriminatoren.

Durch Hinzuziehen der von der Dicke der Oberschenkelmuskulatur beeinflussten Variablen Leg Width und SOS ST Adj. in Modelle mit der SOS Spongiosa Adj. kommt es nur in Phase II zu geringen Verbesserungen der Diskriminierung. Die Variablen gehen nicht signifikant in diese Modelle ein. Die Berücksichtigung der Oberschenkelmuskulatur scheint für die Frakturdiskriminierung nur wenig beizutragen. Aus der Literatur ist bekannt, dass ein niedriger BMI - der vermutlich mit einer geringen Weichgewebsmasse wie Muskel- und vor allem Fettgewebe korreliert - einen Risikofaktor für zentrale Frakturen darstellt (Leitlinien DVO 2006; Johnell O et al. 1995; Kröger H et al. 1994). Eine große Menge Muskulatur zwischen den Ultraschallwandlern führt bei der FemUS-Messung zu einer Erhöhung der Werte für SOS, wie es auch durch eine größere Knochenmasse geschähe. Das kommt durch eine im Vergleich zum fetthaltigen Knochenmark höhere SOS der Skelettmuskulatur zustande. Eine große Muskelmasse würde also zu einer größeren Gesamt-SOS führen und ließe nicht unterscheiden, ob die hohe SOS durch eine hohe Knochen- oder Muskelmasse

bedingt ist. Dies zeigt, dass der Versuch der Berücksichtigung der individuell verschieden stark ausgeprägten Muskulatur durchaus wichtig ist. Di Marco und Mitarbeiter fanden eine signifikante Korrelation zwischen der Muskelmasse an den Extremitäten und der Knochendichte bei Patientinnen mit Femurfraktur (Di Monaco M et al. 2007). Darüber hinaus fanden Cooper und Mitarbeiter negative Korrelationen zwischen der Muskelkraft und dem Risiko für proximale Femurfrakturen (Cooper C et al. 1988). Dies sind Hinweise dafür, dass eine starke Muskulatur das Frakturrisiko - möglicherweise durch stabilere Knochen oder aber durch eine Reduktion der Sturzereignisse - reduziert. Beweise bestehen dafür nicht, allerdings besteht in dieser Studie bei Betrachtung der von der Muskulatur stark beeinflussten SOS ST Adj. eine signifikante Frakturdiskriminierung mit einer AUC von 0,70 bis 0,77 (vgl. Tabelle 21). Die Berücksichtigung der Muskelmasse durch Benutzung der Variablen Leg Width oder SOS ST Adj. hat keinen signifikanten Vorteil zwecks Frakturdiskriminierung erbracht.

In der Phase II führt die zusätzliche Berücksichtigung der SOS Kortikalis Adj. in einem Modell mit Leg Width und SOS Spongiosa Adj. zu einer etwas besseren Frakturdiskriminierung, die Einzelvariablen gehen jedoch nicht signifikant in die Modelle ein. Bei den Daten der Phase I ergibt sich keine Verbesserung durch die Kombination von SOS Spongiosa Adj. und SOS Kortikalis Adj., letztere Variable ist jedoch auch einzeln hier kein signifikanter Frakturdiskriminator. In der DXA ist die Situation vergleichbar: Werden Modelle betrachtet, bei denen Subregionen aus dem Trochanter major (Regio Trochanter BMD) sowie eine Subregion der Kortikalis (Inferior Trochanter BMD) in einem Modell zur Frakturdiskriminierung berechnet werden, führt das ebenfalls dazu, dass die Einzelvariablen nicht signifikant zum Modell beitragen. Die Ergebnisse bei Betrachtung der Gesamtgruppe, also Phase I und II gemeinsam betrachtet zeigt, dass die beste Frakturdiskriminierung durch die Estimated BMD möglich ist. Betrachtet man die sOR in Tabelle 25 ist die scheinbar beste Frakturvorhersage mit der Estimated BMD I möglich, bei Betrachtung der Tabelle 29 zeigt sich eine gute Frakturdiskriminierung sowohl mit dem Modell Estimated BMD I als auch II. Die SOS Kortikalis Adj. fließt in die Modelle in Tabelle 29 nur mit $p < 0,1$ ein und gibt damit nur einen Trend an. Die Leg Width oder SOS ST Adj. gehen nicht signifikant in die Modelle ein. Durch Kombination der Regio Trochanter BMD und Inferior Trochanter BMD geht auch hier nur die Regio Trochanter BMD signifikant ins Modell ein. Die Benutzung verschiedener Regionen in einem Modell scheinen also weder im QUS noch in der DXA einen signifikanten Vorteil gegenüber den Einzelvariablen zu erbringen. Dies liegt sicherlich an der Heterogenität

des Femurs, da die exakte Lokalisierung solch kleiner Regionen schwieriger ist als bei Nutzung des ganzen proximalen Femurs, wie es in der DXA verwendet wird. Mit insgesamt 62 Probandinnen ist jedoch die Teilnehmerzahl in dieser Studie zu gering, um definitive Aussagen über die Potenz der einzelnen Variablen zu treffen, so dass die statistischen Aussagen insbesondere bei Betrachtung der einzelnen Frakturtypen sich zwar mit den Beobachtungen anderer Studien decken und plausibel erscheinen, aber dennoch bei Gruppengrößen von z.T. nur $n = 7$ für die pertrochantären Frakturen mit entsprechender Vorsicht zu betrachten und zu interpretieren sind.

Die kombinierten Variablen Estimated BMD I oder II ergeben signifikante Frakturdiskriminierungen, im Odenseer Datensatz ist diese tendenziell etwas besser als unter Verwendung der un kombinierten Einzelvariablen. Die in diesen Parameter eingehenden Einzelvariablen tragen alle einen - zum Teil geringen - Anteil an der Frakturdiskriminierung bei. Im Kieler Datensatz - in dem die SOS Kortikalis Adj. nur schwach zur Diskriminierung beiträgt - ergibt die Kombination in den Variablen Estimated BMD I und II geringere AUCs als die SOS Spongiosa Adj. allein. Insgesamt handelt es sich bei der Kombination der Variablen jedoch um gute Frakturdiskriminatoren, die im Datensatz der Phase II scheinbar etwas stärker diskriminieren als die Hip Total BMD selbst.

Um zu untersuchen, in wie fern die Frakturdiskriminierung durch Kombination von QUS plus DXA-Variablen verbessert werden kann, wurden zwei Modelle berechnet, in die die Estimated BMD I und II mit der Hip Total BMD kombiniert wurden. Dabei zeigt sich, dass die Frakturdiskriminierung durch das Benutzen beider Verfahren in dieser Studie nicht besser ist als allein mit dem jeweils besseren Einzelverfahren. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Frediani und Mitarbeitern, die mit QUS am Kalkaneus und DXA am Femur und der lumbalen Wirbelsäule Probandinnen mit und ohne Wirbelkörperfrakturen diskriminieren wollten. Dabei zeigte sich eine gute Frakturdiskriminierung mit beiden genannten Methoden, die Kombination von QUS und DXA brachte keinen signifikanten Vorteil gegenüber einzelnen Verfahren (Frediani B et al. 2006). Auch für diese Überlegungen gilt jedoch, dass allein auf Grund der Ergebnisse dieser Studie mit relativ kleinen Fallzahlen nicht der definitive Schluss gezogen werden sollte, dass FemUS- und DXA-Variablen einander nicht doch sinnvoll ergänzen können.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine gute Frakturdiskriminierung mit den FemUS-

Variablen möglich ist. Insbesondere die Kombinationsvariablen Estimated BMD I und II erlauben eine gute Frakturdiskriminierung. Im Datensatz der Phase I ist diese etwas besser mit der SOS Spongiosa Adj. möglich als mit den zusammengesetzten Variablen. Diese Heterogenität zwischen den untersuchten Gruppen sowie die insgesamt kleine Fallzahl zeigen Schwachpunkte der Studie auf, die das Risiko des Vorliegens z.T. zufällig bedingter Beobachtungen gegenüber Studien mit größeren Fallzahlen wahrscheinlicher macht.

4.4 Praktische Erfahrungen und Probleme im Umgang mit FemUS

Da es sich bei FemUS um einen Prototyp handelt, der im Rahmen dieser Dissertation zum ersten Mal klinisch eingesetzt wurde, unterliegt die Benutzung noch einigen Einschränkungen, die zum Teil erst beim In-Vivo-Einsatz deutlich wurden.

Die Probleme bzw. Einschränkungen können in zwei Kategorien unterteilt werden:

- Probleme, die sich aus den individuellen anatomischen Verhältnissen bzw. der Geräteabmessungen ergeben;
- Einschränkungen, die den Komfort betreffen.

4.4.1 Probleme bezüglich der individuellen anatomischen Verhältnisse und der Geräteabmessungen

Ein häufiges Problem ergab sich aus der engen Aussparung mit einer Höhe von nur 26 cm, in die die Liege mit der Probandin geschoben wurde. Von der Liege aus gemessen sind nur 20 cm Platz nach oben. Bei besonders adipösen Probandinnen hatte der Bauch oder der Oberschenkel bereits Kontakt zum Wasserbecken und führte bei einer Probandin mit androider Körperfettverteilung dazu, dass der Bauch derart fest klemmte, dass die Positionierung dadurch beeinträchtigt wurde. Bei einer schlanken Probandin mit besonders hohem Brustkorb, klemmte der untere Rippenbogen zwischen Liege und Wasserbad fest. In diesem Fall war die Messung zwar durchführbar, jedoch nur, weil die Probandin eine hohe Stresstoleranz bewies. Da bei Osteoporosepatienten häufig durch Wirbelsinterungen anguläre Kyphosen entstehen, kann es dadurch zu einem Platzproblem kommen, das ggf. sogar die Messung unmöglich macht. Daher sollte bei der Weiterentwicklung des FemUS darauf Rücksicht genommen werden, indem die Aussparung größer gewählt wird.

Ein weiteres Problem kann sich bei sehr schlanken Beinen ergeben: Schlanke und muskelschwache Beine haben teilweise prominent zu tastende Trochanteren, die lateral quasi aus dem Bein heraus schauen. Das kann dazu führen, dass sich die obere Membran nicht ganz dem Rand anschmiegt, oder nur bei entsprechend hohem Wasserdruck - was auch zu sehr hohem Druck auf den Bauchraum führt. Wird nicht erreicht, dass der Oberschenkel und damit ggf. der Trochanter major von der Membran bedeckt ist, kommt es in der Auswertung zu Luftartefakten. Das Problem könnte dadurch behoben werden, indem die Membran kleiner gewählt wird, wodurch ein höherer Wasserdruck nicht auf den Bauch übertragen würde, sondern nur lokal auf den zu messenden Bereich am Oberschenkel. Durch den höheren Druck könnte sich die Membran dem Oberschenkel besser anpassen. Außerdem könnte die Membran so entwickelt werden, dass sie sich auf der dem Gerät zugewandten Seite stärker ausbeult als auf der dem Gerät abgewandten Seite.

Der individuell verschiedene Antetorsionswinkel bei den Patienten ist ein weiteres Problem, dessen Lösung nicht banal ist. Der Oberschenkel hat im Normalfall einen Antetorsionswinkel von 12° , der durch Innenrotation des gestreckten Beines um 12° ausgeglichen werden kann. Dadurch würden die Ultraschallwellen direkt senkrecht auf den Oberschenkelhals treffen. Wird diese Position nicht erreicht und das Ultraschallsignal trifft schräg auf den Oberschenkelhals, so muss es einen längeren Weg durch den Knochen zurücklegen und wird entsprechend stärker beeinflusst. Ziel sollte es also sein, dass die Schallwellen immer weitestgehend senkrecht auf den Knochen auftreffen. Auch beim DXA beeinflusst die Positionierung der Probandin das Messergebnis. Lekamwasam und Mitarbeiter haben den Effekt unterschiedlicher Rotationswinkel des Beines beim DXA untersucht und festgestellt, dass bei zunehmender Innenrotation die Knochendichte im Bereich des Femurhalses ab und bei Außenrotation zunimmt (Lekamwasam S et al. 2003). Zwar wurden in dieser Studie nur ROIs im Trochanter major und kaudal des Trochanter minor benutzt, jedoch ist anzunehmen, dass eine Variabilität im Rotationswinkel auch die Messergebnisse in diesen Regionen beeinflusst.

Um die Position des Oberschenkels zu überprüfen, wird nach der manuellen Positionierung ein Übersichtsbild aus Transmissionssignalen errechnet, der sogenannte Scout View. Dieses Bild ist zwar sehr grob konturiert, die Position des Oberschenkelhalses lässt sich aber durch erfahrene Personen beurteilen (siehe Abbildung 11 in Kapitel 2.2.3.b).

Je mehr auf dem Scout View vom Trochanter minor zu sehen ist, desto weniger wurde die Antetorsion ausgeglichen (vgl. Kapitel 2.2.1.c Messdurchführung Hologic QDR 4500A/Discovery). Wird die Antetorsion überkorrigiert, ist kein Trochanter minor mehr zu sehen. Da im Scout View mittels Transmissionssignalen aber die Knochensignale nicht genau von Sehnen oder Artefakten differenziert werden können und viele Muskeln mit starken Sehnen am Trochanter minor inserieren, ist diese Methode noch nicht optimal. Selbst wenn der individuelle Antetorsionswinkel der Probandin bekannt wäre, ließe er sich durch Innenrotieren des Femurs nicht immer ausgleichen, da bei älteren Menschen häufig gelenk- oder weichteilbedingte Kontrakturen vorliegen, die die Rotation im Hüftgelenk verhindern. Die Antetorsion ausgleichen zu können, sollte eines der Ziele bei der Weiterentwicklung von FemUS sein und ist durch die Kombination zweier Techniken zu erreichen:

A) Die Bildgebung des Scout View sollte optimiert werden, so dass der Grad der Antetorsion ermittelt werden kann. Dies ist möglicherweise über Transmissionssignale nicht zu erreichen. Besser könnte es sein, über die Reflektionssignale die Oberflächenbeschaffenheit des Femurs zu beurteilen, woraus eine sicherere Beurteilung der Position und damit des Grades der Antetorsion möglich würde.

B) Wenn die Innenrotation des Beines der Probandin eingeschränkt ist, sollte es möglich sein, statt der Position der Probandin die Position der Ultraschallwandler zu verändern. Technisch ist FemUS dazu ausgestattet, diese Funktion wurde aber bislang nicht fertig entwickelt. Wenn es möglich ist, die Ultraschallwandler zu schwenken, könnte theoretisch das Bein der Probandin in bequemer gerader Position fixiert und die Antetorsion über die Veränderung der Wandlerachse ausgeglichen werden.

4.4.2 Einschränkungen bezüglich des Komforts

Ein nicht zu vernachlässigender Nachteil ist die Benutzung 70-prozentigen Alkohols als Koppelmedium zwischen Gerätemembranen und Haut der Probandin. Der Alkohol trocknet die Haut stark aus und kann bei ragardiformer Epidermis zur Hyperalgesie führen. Bei Patientinnen mit Dekubitus über dem Os sacrum stellt der Alkohol sogar eine Kontraindikation für die Messung dar. Besser wäre die Benutzung eines Koppelmediums, welches die Epidermis der Probandinnen nicht angreift. Das Problem bei hautfreundlicheren Materialien wie z.B. Öl in Wasser Emulsionen ist der unvermeidliche Einschluss von

Luftblasen, welche Störsignale bei der Messdurchführung darstellen würden.

Durch die große Fläche der Membran von 45 x 27 cm kommt es zu starkem Druck auf den Bauch der Probandinnen, der als unangenehm empfunden werden kann. Die Problembehebung ist hier sehr einfach. Bei einem Scannfeld von 12 x 20 cm würde eine elastische Membran von 14 x 22 cm Fläche ausreichen.

Das Absenken der oberen Membran zur Ankopplung der Probandin an FemUS dauert je nach Körpermaßen der Probandin 2 bis 4 Minuten. Im Notfall ist die Probandin durch den Druck von oben auf Bauch und Hüfte an die Liege gefesselt. Eine Reanimation oder Defibrillation unter dem FemUS wäre nicht suffizient möglich, weshalb diese Zeit, die zur Befreiung der Probandin nötig ist, so kurz wie möglich sein sollte. Es ist also ein leistungsfähigeres Pumpsystem notwendig, das mit einem einfachen Notfallschalter ausgelöst wird und jederzeit einsatzbereit ist.

5 Zusammenfassung

Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die zu einer verringerten Knochenfestigkeit und damit erhöhten Frakturgefahr führt. Da es effektive Behandlungsmethoden gibt, ist eine Früherkennung besonders frakturgefährdeter Personen wünschenswert. Derzeitiger Goldstandard hierzu ist die Zwei-Energie-Röntgen-Absorptiometrie (DXA). Auch quantitative Ultraschallmessungen (QUS) erlauben eine Frakturrisikoeinschätzung, jedoch bestand bislang nur die Möglichkeit, an peripheren Skelettregionen wie dem Os calcaneus QUS-Messungen durchzuführen. In dieser Arbeit wird erstmalig der Prototyp eines QUS-Sonometers klinisch getestet, der Messungen am proximalen Os femoris zulässt (Femur Ultraschall Scanner, FemUS).

Ziel dieser Studie war es, die Frakturvorhersagekraft der FemUS-Messergebnisse mit der von Knochendichtemessungen am Femur sowie QUS-Messungen am Kalkaneus zu vergleichen und QUS-Variablen zu finden, mit denen die Knochendichte bestmöglich vorhersagbar ist. Neben der Breitbandultraschallabschwächung (BUA) sowie Ultraschallgeschwindigkeit (SOS) einer überwiegend spongiosahaltigen Messregion im Bereich des Trochanter major wurde auch die SOS führender Wellenanteile - so genannter Guided Waves - im Bereich der Kortikalis inferior des Trochanter minor ausgewertet. Ein weiteres Ziel der Studie war es herauszufinden, welche Faktoren diese Guided Waves beeinflussen. Da im Bereich des proximalen Femurs ein großer Weichteilmantel vorliegt, galt es Möglichkeiten zu finden, mit denen dieser Einfluss berücksichtigt werden kann.

Die Studie wurde in zwei Phasen aufgeteilt und Messungen der Knochendichte des Femurs, QUS-Variablen des Kalkaneus sowie des Femurs in Phase I an 20 Probandinnen in Kiel und in Phase II an 53 Probandinnen in Odense durchgeführt. In Phase I hatten zehn, in Phase II 20 Probandinnen innerhalb der letzten 17 Monate vor Messdurchführung proximale Femurfrakturen erlitten. In Phase II mussten elf Probandinnen aus Gründen wie z.B. fehlender Daten oder Abbruch der begonnenen Messung von der Auswertung ausgeschlossen werden.

Es zeigte sich, dass positive signifikante Korrelationen zwischen den Variablen BUA der Spongiosa, SOS der Spongiosa sowie der Kortikalis mit der Knochendichte des ganzen proximalen Femurs (Hip Total BMD) bestehen. Die SOS Spongiosa und SOS Kortikalis wurden um die Vorlaufstrecke und das Fettgewebe adjustiert, was die Korrelation mit der Hip Total BMD signifikant steigerte. In weitere statistische Modelle wurden Variablen einbezogen, die durch die Muskulatur des Femurs beeinflusst wurden, wie die fettgewebs-

und vorlaufstreckenadjustierte SOS des Weichgewebes medial und lateral des proximalen Femurs (SOS ST Adj.) sowie die Beindicke (Leg Width). Dadurch kam es zu einer weiteren Verbesserung der Korrelation mit der Hip Total BMD. Die beste Korrelation mit der Hip Total BMD wurde mit Modellen erreicht, die sowohl die SOS Spongiosa, SOS Kortikalis sowie entweder die SOS ST Adj. oder Leg Width enthielten und daraus die sogenannte Estimated BMD I und II berechnet. Dadurch wurden Bestimmtheitsmaße von $R^2 = 0,71$ bis $0,78$ bei vergleichsweise geringen Residuen von $0,069$ bis $0,089 \text{ g/cm}^2$ erreicht, wobei die Variablen SOS ST Adj. und Leg Width nicht signifikant in diese Modelle eingingen.

Durch Berechnungen von Bestimmtheitsmaßen zwischen der adjustierten SOS Kortikalis mit Knochendichte- und Geometrievariablen wurde gesehen, dass die SOS der Guided Wave inferior des Trochanter minor sowohl mit allen Knochendichtevariablen als auch der Kortikalisdicke - auf DXA-Ausdrucken gemessen - korreliert. Den größten Zusammenhang mit den Guided Waves stellt allerdings die Hip Total BMD mit $R^2 = 0,58 - 0,62$ bei Residuen von $0,077 - 0,108 \text{ g/cm}^2$ dar, der Einfluss der Kortikalisdicke ist mit $R^2 = 0,16 - 0,37$ geringer und ist in Phase I mit $p < 0,1$ nur als Trend zu interpretieren.

Eine signifikante Diskriminierung zwischen Fraktur- und Kontrollgruppe ist sowohl mit der DXA als auch QUS an Kalkaneus sowie Femur möglich. Die vergleichsweise schwächste Diskriminierung wurde mit den Kalkaneus-QUS-Variablen erreicht. Im Falle der FemUS-Variablen sind die adjustierten Variablen SOS Spongiosa Adj. sowie SOS Kortikalis Adj. besser geeignet als die BUA Spongiosa. Die zusätzliche Berücksichtigung der SOS ST Adj. sowie der Leg Width zur Berücksichtigung der Muskulatur erbrachte keine weiteren Vorteile. Die beste Frakturdiskriminierung in der Gesamtgruppe wurde mit den Variablen Estimated BMD I und II erreicht. Eine ähnliche, ebenfalls signifikante Frakturdiskriminierung war mit der Hip Total BMD möglich. Die Kombination von FemUS- und DXA-Variablen ergab gegenüber den Einzeldaten keine signifikante Verbesserung.

Insgesamt zeigte diese retrospektive Fall-Kontrollstudie, dass eine Frakturrisikoeinschätzung auch mit QUS-Messungen am proximalen Femur - trotz der hier vorliegenden großen Weichgewebsschichten - möglich ist. In dieser Studie waren die FemUS-Variablen den DXA oder QUS-Variablen am Kalkaneus zumindest ebenbürtig. Eine Einschränkung der Studie ist die kleine Fallzahl von insgesamt 62 in die Auswertung eingegangenen Probandinnen, sodass weitere möglichst prospektive Studien nötig wären, um den Stellenwert von QUS am Femur zur Frakturrisikoeinschätzung genauer zu klären.

6 Literaturverzeichnis

Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group (1994). World Health Organ Tech Rep Ser.; 843:1-129.

Barkmann R, Laugier P, Moser U, Dencks S, Padilla F, Haiat G, Heller M, Glüer CC (2007): A method for the estimation of femoral bone density from quantitative ultrasound variables measured directly at the human femur. Bone 40 (1): 37-44.

Barkmann R, Lüsse S, Stampa B, Sakata S, Heller M, Glüer CC (2000): Assessment of the geometry of human finger phalanges using quantitative ultrasound in vivo. Osteoporosis International 11 (9): 745-755.

Barkmann R, Felsenberg D, Roux C, Eastell R, Reid DM, Heller M, Glüer CC (2003): Quantitativer Ultraschall und DXA besitzen äquivalentes Potential zur Vorhersage bestehender Wirbelkörperfrakturen – Ergebnisse aus der OPUS Studie. Abstract RoFo VO 43,5, Wissenschaftliche Vortragsveranstaltungen.

Bartl R (2004): Osteoporose- Prävention, Diagnostik, Therapie. 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Bauer DC, Glüer CC, Cauley JA, Vogt TM, Ensrud KE, Genant HK, Black DM (1997): Broadband ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women. A prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group Arch Intern Med 157 (6):629-634.

Bauer JS, Kohlmann S, Eckstein F, Mueller D, Lochmüller E-M, Link TM (2006): Structural analysis of trabecular bone of the proximal femur using multislice computed tomography: A comparison with DXA for predicting biomechanical strength in vitro. Calcif Tissue Int 78: 78-89.

Bergot C, Bousson V, Meunier A, Laval-Jeantet A, Laredo JD (2002): Hip fracture risk and proximal femur geometry from DXA Scans. Osteoporos Int. 13: 542-550.

Bousson V, Meunier A, Bergot C, Vicaux É, Rocha MA, Morais MH, Laval-Jeantet A-M, Laredo J-D (2001): Distribution of intracortical porosity in human midfemoral cortex by age and gender. J Bone Miner Res. 16: 1308-1317.

Boyanov M, Shinkov A, Nestorova R (2007): Quantitative ultrasound of the radius and

calcaneus. A with dual-energy-x-ray absorptiometry. Dtsch Med Wochenschr 132: 869-873.

Cooper C, Barker CJP, Wickham C (1988). Physical activity, muscle strength and calcium intake in fracture of the proximal femur in Britain. BMJ 297: 1443-1446.

Cummings SR, Rubin MPH, Black D (1990): The future of hip fractures in the United States. Clin Orthop Rel Res 252: 163-166.

Cutnell JD, Kenneth WJ (1997). Physics. Wiley, New York.

Dachverband Deutschsprachiger Wissenschaftlicher Gesellschaften für Osteologie (2006): Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Frauen ab der Menopause, bei Männern ab dem 60. Lebensjahr: S3-Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V., 2. Auflage, <http://www.lutherhans.de/osteo/leitlinien-dvo/aktualisierung/DVOlang.pdf>.

Dencks S, Barkmann R, Padilla F, Laugier P, Schmitz G, Glüer CC (2008): Model-based estimation of quantitative ultrasound variables at the proximal femur. IEEE TUFFC 55 (6): 1304-1315.

Di Monaco M, Vallero F, Di Monaco R, Tappero R, Cavanna A (2007). Skeletal muscle mass, fat mass and hip bone mineral density in elderly women with hip fracture. Journ of Bone and Miner Metab 25: 237-242.

Duck FA (1990): Physical properties of tissue; A comprehensive reference book, Francis A. Duck by Academic press limited, San Diego.

Frediani B, Acciai C, Falsetti P, Baldi F, Filippou G, Siagkri C, Spreafico A, Galeazzi M, Marcolongo R (2006): Calcaneus ultrasonometry and Dual Energy X-Ray Absorptiometry for the evaluation of vertebral fracture risk. Calcified Tissue International (79) 4: 223-229.

Glüer CC, Barkmann R, Heller M (2000): Osteoporosediagnostik mit Hilfe quantitativer Ultraschallverfahren; ZaeFQ 94: 461-468.

Glüer CC, Eastell R, Reid DM, Felsenberg D, Roux C, Barkmann R, Timm W, Blenk T, Armbrrecht G, Stewart A, Clowes J, Thomasius FE, Kolta S (2004): Association of five quantitative ultrasound devices and bone densitometry with osteoporotic vertebral fractures in a population-based sample: the OPUS Study. J Bone Miner Res. 19: 782-93.

Glüer CC, Wu CY, Genant HK (1993): Broadband ultrasound attenuation signals depend on

trabecular orientation: an in vitro study. *Osteoporos Int*; 3: 185-191.

Gnudi S, Ripamonti C, Lisi L, Fini M, Giardino R, Giavaresi G (2002): Proximal femur geometry to detect and distinguish femoral neck fractures from trochanteric fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 13: 69-73.

Graafmans WC, Van Lingen A, Ooms ME, Bezemer PD, Lips P (1996): Ultrasound measurements in the calcaneus: precision and its relation with bone mineral density of the heel, hip, and lumbar spine. *Bone* 2: 97-100.

Grote HJ, Roessner A (1998): Pathomorphologie der Osteoporose. In: Weiske R, Lingg G, Glüer CC (Hrsg.): *Osteoporose Atlas der radiologischen Diagnostik und Differentialdiagnose*. Fischer, Stuttgart.

Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM, Seberl JL, Cormier C, Kotzki PO, Delmas PD, Pouilles JM, Breart G, Meunier PJ (1996): Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *Lancet* 348: 511-514.

Herold G (2006): *Innere Medizin- Eine vorlesungsorientierte Darstellung*. Gerd Herold, Köln.

Hoc T, Henry L, Verdier M, Aubry D, Sedel L, Meunier A (2006): Effect of microstructure on the mechanical properties of Haversian cortical bone. *Bone* 38: 466-474.

International Commission on Radiation Units and Measurements Inc. (1998): *Tissue substitutes, Phantoms and computational modelling in medical ultrasound*, ICRU report 61, Bethesda, MD.

Junquera LC, Carneiro J, Kelley RO (2002): *Histologie*. Gratzl M (Hrsg.), 5. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.

Johnell O, Gullberg B, Kanis JA, Allander E, Elffors L, Dequeker J, Dilsen G, Gennari C, Lopes Vaz A, Lyritis G (1995): Risk factors for hip fracture in european women: The MEDOS study. *J Bone Miner Res*. 10 (11): 1802-1815.

Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, Mellstrom D, Meunier PJ, Melton LJ 3rd, O'Neill T, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A (2005): Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res* 20 (7): 1185-1194.

Jones PRM, Langton CM, Carr H (1987): Broadband ultrasonic attenuation studies in

sedentary and active young male adults and in bovine cancellous and cortical bone. In: Palmer SB, Langton CM, eds. Ultrasonic Studies of bone, IOP Short Meetings Series No. 6., Institute of Physics, London.

Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, Oden A, Zethraeus N, Pfleger B, Khaltayev N (2004): Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 16 (6): 581-9.

Kanis JA, Glüer CC (2000): An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 11 (3): 192-202.

Kröger H, Tuppurainen M, Honkanen R, Alhava E, Saarikoski S (1994): Bone mineral density and risk factors for osteoporosis – A population-based study of 1600 perimenopausal women. *Calcif Tiss Int* 55 (1): 1-7.

Langton CM, Palmer SB, Porter RW (1984). The measurement of broadband ultrasonic attenuation in cancellous bone; *Eng. in Med.*, 13 (2): 89-91.

Laugier P (1999): The basic physics of ultrasound. In: Dunitz M (Hrsg.): *Quantitative Ultrasound- Assessment of Osteoporosis and Bone Status*. Blackwell Science Inc., Malden, Sao Paulo.

Lekamwasam S, Lenora RSJ (2003): Effect of leg rotation on hip bone mineral density measurements. *J of Clin Densitometry* 4: 331-336.

Lu Y, Glüer CC (1999): Statistical tools in quantitative ultrasound applications. In: Dunitz M (Hrsg.): *Quantitative Ultrasound- Assessment of Osteoporosis and Bone Status*. Blackwell Science Inc., Malden, Sao Paulo.

Marshall D, Johnell O, Wedel H (1996): Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 312: 1254-1259.

Mayhew PM, Thomas CD, Clement JG, Loveridge N, Beck TJ, Bonfield W, Burgoyne CJ, Reeve J (2005): Relation between age, femoral neck cortical stability, and hip fracture risk. *Lancet* 366: 129-135.

Mészáros S, Ferencz V, Csupor E, Mester A, Hosszú Á, Tóth E, Horváth C (2006): Comparison of femoral neck bone density, quantitative ultrasound and bone density of the heel between dominant and non-dominant side. *Europ Journ Rad* 60: 293-298.

Minne HW, Gerrelfs UC (1998): Definition und Einteilung der Osteoporose. In: Weiske R, Lingg G, Glüer CC (Hrsg.): Osteoporose Atlas der radiologischen Diagnostik und Differentialdiagnose. Fischer, Stuttgart.

Mohr A, Barkmann R, Mohr C, Römer FW, Schmidt C, Heller M, Glüer CC (2004): Quantitative Ultrasound for the diagnosis of osteoporosis. Fortschr Röntgenstr 176: 610-617.

Moilanen P, Kilappa V, Nicholson PHF, Cheng S, Timonen J (2008): Ultrasonic guided wave measurements in bone. IEEE UFFC 55 (6): 1277-1286.

Mosekilde Li, Mosekilde Le (1996): Sex-differences in age related changes in vertebral body size, density and biomechanical competence in normal individuals. Bone 11: 67-73.

Niethard FU, Pfeil J (2003): Orthopädie. Alexander und Konstantin Bob (Hrsg.), 4. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis 2001. JAMA 285: 785-795.

Nishimura Y, Yamazaki K, Umehara K, Nagano A (2001): Relationship between calcaneus SOS values and BMD values in same person. Journal of Japanese Society of Bone Morphometry 11: 47-51.

Njeh CF, Fuerst T, Diessel E, Genant HK (2001): Is quantitative ultrasound dependent on bone structure? A reflection. Osteoporos Int 12: 1-15.

Njeh CF, Cheng XG, Elliot JM, Meunier PJ 1999: Bone, bone diseases and bone quality. In: Dunitz M (Hrsg.): Quantitative Ultrasound- Assessment of Osteoporosis and Bone Status. Blackwell Science Inc., Malden, Sao Paulo, 1-21.

Njeh CF, Nicholson PHF, Langton CM (1999): The physics of ultrasound applied to bone. In: Dunitz M (Hrsg.): Quantitative Ultrasound- Assessment of Osteoporosis and Bone Status. Blackwell Science Inc., Malden, Sao Paulo.

Partanen J, Jämsä T, Jaloaara P (2001): Influence of the upper femur and pelvic geometry on the risk and type of hip fractures. JBMR 16 (8): 1540-1546.

Prevrhal S (2006): Absorptiometrie. Radiologe 46: 847-860.

Pulkkinen P, Jämsä T, Lochmüller EM, Kuhn V, Nieminen MT, Eckstein F (2008): Experimental hip fracture load can be predicted from plain radiography by combined analysis of trabecular bone structure and bone geometry. Osteoporos Int 19: 547-559.

Roux CRV, Porcher R, Kolta S, Dougados M, Laugier P (2001): Ultrasonic backscatter and transmission parameters at the os calcis in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 16: 1353-1362.

Russo CR, Lauretani F, Bandinelli S, Bartali B, Di Lorio A, Volpato S, Guralnik JM Harris T, Ferrucci L (2003): Aging bone in men and women: Beyond changes in bone mineral density. *Osteoporos Int* 14: 531-538.

Sakata S, Barkmann R, Lochmüller EM, Heller M, Glüer CC (2004): Assessing bone status beyond BMD: evaluation of bone geometry and porosity by quantitative ultrasound of human finger phalanges. *J Bone Miner Res* 19: 924-930.

Schiebler TH, Schmidt W, Zilles K (1997): Anatomie. Zilles W(Hrsg.), 7. Auflage, Springer Verlag, Heidelberg, Berlin, New York.

Schmidmaier G, Simon P, Raschke M (2005). Die pertrochantäre Femurfraktur. Internetbeitrag <http://mot-magazin.de/content/view/145/9/>.

Schott AM, Hans D, Duboeuf F, Dargent-Molina P, Hajri T, Bréart G, Meunier PJ (2005): QUS parameters as well as BMD are better predictors of trochanteric than cervical hip fractures in elderly women. Results from the EPIDOS study. *Bone* 37: 858-863.

Schott AM, Cormier C, Hans D, Favier F, Hausherr E, Dargent-Molina P, Delmas PD, Ribot C, Sebert JL, Breart G, Meunier PJ (1998): How hip and whole body BMD predict hip fractures in elderly women: The EPIDOS prospective study. *Osteoporos Int* 8: 247-254.

Van der Klift M, de Laet CE, McCloskey EV, Johnell O, Kanis JA, Hofman A, Pols HA (2004): Risk factors for incident vertebral fractures in men and women: The Rotterdam Study. *J Bone Miner Res*. 19 (7): 1172-1180.

Wachter NJ, Krischak GD, Mentzel M, Sarkar MR, Ebinger T, Kinzl L, Claes C, Augat P (2002): Correlation of bone mineral density with strength and microstructural parameters of cortical bone in vitro. *Bone* 31 (1): 90-95.

Wear K (2003): The effect of trabecular material properties on the frequency dependence of backscatter from cancellous bone. *J Acoust Soc Am* 114: 65-66.

Wilson KE, Smith AP (2006): Monitoring BMD with DXA: Short and longterm precision. Hologic, Inc., Bedford, MA.

Danksagung

Ich möchte all denen danken, die mich in den letzten Jahren bei der Erstellung dieser Dissertationsschrift unterstützt haben.

Allen voran danke ich Herrn Dr. Reinhard Barkmann für die außerordentlich gute Betreuung und dafür, dass er stets ein offenes Ohr für meine Fragen und Probleme hatte. Großer Dank gilt auch Frau Stefanie Dencks, ohne deren Hilfe die Untersuchungen nicht möglich gewesen wären sowie Herrn Prof. Dr. Claus-Christian Glüer, ohne den diese Arbeit gar nicht erst zustande gekommen wäre.

Ich danke den Mitarbeitern der Klinik für Unfallchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig Holstein für die Hilfe bei der Beschaffung von Probandinnen und Präparaten. Besonders erwähnen möchte ich Frau Buldmann, Herrn Dr. Lutz Mahlke sowie Herrn Dr. Jens Drost, mit denen mir die Zusammenarbeit immer großen Spaß gemacht hat.

Vielen Dank möchte ich auch meinen Freunden, meiner lieben Familie und insbesondere meiner Partnerin Silja Twelsiek sagen, die auch in schwierigen Phasen der Dissertation immer sehr geduldig mit mir waren. Besonders betonen möchte ich noch den Dank an meine Schwester Ilka Bremer, die mich in allen Fragen zur aktuellen Rechtschreibung beraten hat!

Lebenslauf

Alexander Bremer

Kirchhofallee 15

24103 Kiel

Geboren am 13. Januar 1981 in Nienburg/ Weser

Studium und Ausbildung

09/2009	Staatsexamen Medizin, Christian-Albrechts-Universität Kiel. Ergebnis: 2,0.
2005 – 2008	Christian-Albrechts-Universität zu Kiel: Klinischer Studienabschnitt mit Beginn im 2. klinischen Semester in der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel.
2002 – 2005	Georg-August-Universität zu Göttingen: Vorklinischer Studienabschnitt und 1. klinisches Semester.
09/2004	Physikum, Georg-August-Universität zu Göttingen. Ergebnis: 2,6.
03/2003	Erfolgreiche Prüfung zum Lehrer für Fitness, Gesundheit und Sportrehabilitation, BSA-Akademie Mandelbachtal. Ergebnis: 1,6.
11/2000 – 05/2002	Fernstudien und folgende Abschlüsse bei der BSA-Akademie, Mandelbachtal: - Fitnesstrainer B-Lizenz - Fitnesstrainer A-Lizenz - Trainer für Sportrehabilitation - Wellness- und Gesundheitstrainer - Ernährungstrainer - Trainer für Cardiofitness.
1998 – 2000	Gymnasium am Wall, Verden/ Aller, Juni 2000 Abitur. Ergebnis: 2,6.
1993 – 1998	Gymnasium Hindenburgschule, Nienburg/ Weser.
1991 – 1993	Orientierungsstufe, Erichshagen.
1987 – 1991	Grundschule, Holtorf.

Praktisches Jahr, Famulaturen und Auslandsaufenthalte

04/2008 – 07/2008	3. Tertiärl PJ: Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde in der Universitätsklinik zu
-------------------	--

	Kiel.
02/2008 – 04/2008	2. Tertial PJ: 8 Wochen Chirurgie in der Universitätsklinik zu Kiel.
12/2007 – 02/2008	2. Tertial PJ: 8 Wochen Chirurgie im Cebu Doctors University Hospital Cebu, Philippinen.
08/2007 – 12/2007	1. Tertial PJ: Innere Medizin im Städtischen Krankenhaus, Kiel.
08/2006	Famulatur: Klinik für Unfallchirurgie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel.
02/2006 – 03/2006	Famulatur: Klinik für diagnostische Radiologie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel.
09/2005	Famulatur: Praxis für Allgemeinmedizin Dr. med. F. J. Ernst, Nienburg/Weser.
08/2005	Famulatur: Klinik für Orthopädie des „Krankenhaus der barmherzigen Schwestern“, Wien, Österreich.
02/2005 – 03/2005	Famulatur: Klinik für Orthopädie der Georg-August-Universität zu Göttingen.
06/2001 – 07/2001	Pflegepraktikum: Bethesda Allgemeines Krankenhaus, Hamburg.

Arbeitserfahrungen

01/2009 – aktuell	Assistenzarzt in der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde der Universitätsklinik Schleswig-Holstein.
10/2005 – 2008	Personaltrainer im „Home of Balance“, Kiel.
08/2001 – 09/2002	Fitnesstrainer und Trainer für Sportrehabilitation in der Praxis für Krankengymnastik Kerstin Rengstorf-Dreyer, Marklohe.
07/2000 – 05/2001	Zivildienst: Betreutes Wohnen des DRK, Nienburg/ Weser.